

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean LANDRY

Né le 28 juillet 1907, à Mirebeau-en-Poitou (Vienne)

Comment envisager le Diagnostic
des Tuberculoses pulmonaires
lorsque la bacilloscopie des expectorations
reste négative

Président : M. BEZANÇON, professeur

ÉDITIONS MÉDICALES NORBERT MALOINE
27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27
PARIS, 1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean LANDRY

Né le 28 juillet 1907, à Mirebeau-en-Poitou (Vienne)

Comment envisager le Diagnostic
des Tuberculoses pulmonaires
lorsque la bacilloscopie des expectorations
reste négative

Président : M. BEZANÇON, professeur

ÉDITIONS MÉDICALES NORBERT MALOINE
27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27
PARIS, 1931

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHIERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHIARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	CUNEO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 N Physiologie.
 AUBERTIN . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
 BROCCQ. . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT. . . Pathologie chirurgicale
 CATHALA. . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT. . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. . . Pathologie expérimentale
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER. . Pathologie chirurgicale
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HAZARD . . . Pharmacologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN . . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON . . Hygiène.
 LABBE (Henri) Chimie biologique.

MM.

LAROCHE(G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale
 LEVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MILLOT . . . Histologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING . . Anatomie pathologique,
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale
 RICHEL. . . . Physiologie.
 SANNIÉ . . . Chimie biologique.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET . . . Pharmacologie.
 GUENIOT . . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . . Obstétrique.
 LEROUX . . . Anatomie pathologique

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER . . . Histologie.
 ZIMMERN . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI. . . Clinique médicale.
 CHIRAY. . . Clinique médicale.
 DEBRÉ. . . Clinique médicale.
 DUVOIR. . . Clinique médicale.
 FIESSINGER. Clinique médicale.
 LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique méd.
 BASSET. . . Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.

MM.

HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
 MATHIEU. . . Clinique chirurgicale.
 MOCQUOT. . . Clinique chirurgicale.
 PROUST. . . Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ. . Clinique chirurgicale.
 LE LORIER. . Clinique chirurgicale.
 LEVY-SOLAL. Clinique obstétricale.
 METZGER. . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	
CHAILLEY-BERT.	Stomatologie,
LEDOUX-LEBARD	Education physique.
WEILL-HALLÉ	Radiologie clinique
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Faible témoignage de mon affection.

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MORICHAU-BEAUCHANT

Professeur de Clinique médicale
à l'Ecole de Médecine de Poitiers

*Qui nous a toujours prodigué
son enseignement et ses conseils.
Hommage très reconnaissant.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAISSEAU

Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui a bien voulu nous guider
dans ce travail. Bien vifs remercie-
ments.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR VALTIS

Assistant à l'Institut Pasteur

*Toute notre reconnaissance pour
les conseils éclairés qu'il nous a
donné au cours de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PERDOUX

Professeur de Clinique chirurgicale à l'Ecole
de Médecine de Poitiers

*Hommage de profonde et vive
gratitude.*

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE POITIERS

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Comment envisager le Diagnostic des Tuberculoses pulmonaires lorsque la bacilloscopie des expectorations reste négative

INTRODUCTION

L'esprit critique est une des qualités essentielles de l'esprit scientifique prudent. Il conduit le savant sur des chemins qui semblent parfois opposés, et qui n'en sont pas moins parfaitement raisonnés. C'est une suite d'étapes par lesquelles doivent passer ceux qui veulent obtenir des résultats vraiment scientifiques.

En matière de tuberculose, un des principaux buts poursuivis a été la détermination d'un critérium qui permette d'établir un lien entre les modalités si diverses de cette maladie. Au cours de ce travail, où nous étudierons en détail les travaux effectués en ce sens, aussi bien dans l'histoire que dans l'actualité, nous rencontrerons certes des conceptions contradictoires, qui ont parfois dressé les phthisiologues les plus éminents l'un contre l'autre ; ne serait-ce, par exemple, que Grancher renversant les conceptions de ses contemporains pour appor-

ter à la question des tuberculoses fermées une solution qui fut adoptée pendant longtemps. Aujourd'hui cette théorie nous paraît à son tour inadmissible dans son ensemble, et cependant elle présente, indiscutablement, une part de vérité. M. le professeur Bezançon le faisait remarquer au Congrès de Strasbourg en 1923.

En général, d'ailleurs, l'expérience de la vie nous montre que devant un fait ou une découverte récentes, il est très difficile d'en juger toute la portée ; on considère toujours la question d'un point de vue trop étroit, pour l'admettre comme pour la combattre, ébloui que l'on est par l'idée neuve, qui occupe une trop grande place dans notre esprit, par le fait même qu'elle y a déséquilibré nos connaissances et nos principes.

Il faut savoir dominer les faits pour les juger. Pour cela, il faut le cerveau de Laënnec ou l'épreuve du temps. Et malheureusement seul ce dernier sait justifier les uns ou éclairer les autres.

C'est bien pénétré de ces idées que nous voulons tout de suite nous excuser si nous sommes amené parfois à discuter des idées exprimées par des esprits beaucoup plus autorisés que nous-même. Nous ne le ferons que tout à fait conscient de la fragilité de nos critiques.

Connue depuis l'antiquité, Hippocrate en décrivait déjà les formes aiguës sous le nom de phtisie, la tuberculose fut très mal dépistée jusqu'aux siècles derniers. Comment, en effet, sur des bases aussi

chancelantes que la connaissance de quelques caractères cliniques, identifier les formes si variées que prend cette maladie. Au xvii^e et au xviii^e siècle, le mot tubercule apparaît çà et là dans les descriptions, mais sans s'appliquer à une lésion précise ; il sert simplement à désigner des tumeurs arrondies, de volume et de nature variables, découvertes dans les poumons des phtisiques. Il faut arriver jusqu'à Laënnec pour voir ce grand savant pressentir le rapport entre une pleurésie séro-fibrineuse et une phtisie galopante, entre un abcès froid et une pneumonie caséreuse. Ces idées, n'étant basées sur aucune donnée scientifique, furent très combattues de son vivant.

En effet, au début du xix^e siècle, l'anatomie pathologique prend toute son importance et va apporter des arguments à la fois en faveur et contre l'unicité des différentes localisations de la tuberculose. C'est ainsi que Broussais, puis Virchow y puisent des arguments contre les idées de Laënnec. Sans doute, disent-ils, on pourrait être tentés d'apparenter tuberculose et scrofule, en raison d'un caractère commun, la tendance à la caséification. Mais un examen moins superficiel fait en réalité apparaître une opposition fondamentale entre ces deux groupes de lésions : celles de la scrofule (qu'il s'agisse d'abcès froids, d'adénites, de carie osseuse ou d'arthrite fongueuse) sont de nature inflammatoire, alors que la tuberculose se comporte comme une véritable tumeur maligne.

En ce qui concerne les seules manifestations pulmonaires de la tuberculose, l'opposition règne, plus vive encore. Bayle avait classé les « phtisies » pulmonaires en six variétés, d'ailleurs assez imprécises. Laënnec en sépara plusieurs affections comme le cancer et la gangrène, montrant que les autres variétés n'étaient que des aspects différents d'une même maladie. Pour lui, tubercules et granulations, formes infiltrées et formes diffuses apparaissent comme différents aspects d'une même maladie. Il ébauchait ainsi la notion de tuberculose pulmonaire avec ses différents aspects cliniques.

Toute l'école française (à l'exception de Louis), toute l'école allemande, Virchow en tête, combattent ces théories. Pour eux, n'étaient de nature tuberculeuse que les lésions développées aux dépens du tissu conjonctivo-vasculaire, lésions circonscrites, constituant des tubercules ; la pneumonie caséeuse, affection non tuberculeuse, ne représenterait qu'une variété de pneumonie.

Les choses en étaient là quand la découverte du follicule tuberculeux vint offrir un nouveau critérium. On s'empressa aussitôt de le rechercher dans les lésions en cause, alors apparut le bien-fondé des idées de Laënnec. Cet élément à caractères si spéciaux, — cellule géante avec sa double couronne de cellules épithéloïdes et embryonnaires, centre caséeux — se retrouvait dans tous les cas : lésions infiltrées et lésions circonscrites, tubercules, granulations et pneumonie caséeuse. Les discussions si

véhémentes des années précédentes tombaient devant cette première preuve.

Mais les esprits devinrent alors plus circonspects. Si le follicule se rencontre dans presque toutes les lésions tuberculeuses, en est-il absolument caractéristique ? Ne peut-on le rencontrer dans d'autres maladies ? Et en effet des travaux nombreux prouvèrent que beaucoup de causes pouvaient la reproduire : des tumeurs (sarcome), des lésions parasitaires, des infections comme la peste, la syphilis, etc... et même des lésions irritatives provoquées par des corps étrangers. Par conséquent, la cellule géante est une manifestation inflammatoire, très spéciale sans doute, mais nullement pathognomonique de la tuberculose.

Et, dans un autre ordre d'idées, ce follicule réalise-t-il la signature constante de la maladie ? Pouvait-on nier la nature tuberculeuse des lésions où l'on ne découvrait pas cet élément ? Déjà, on avait remarqué sa rareté dans la pneumonie caséeuse, où on ne le retrouvait que difficilement, à la périphérie seulement. C'est ainsi que Landouzy précisa la notion des tuberculoses non folliculaires en particulier sous une forme septicémique, la typho-bacilliose.

L'identification de ce follicule avait déjà changé fortement l'orientation des opinions. La découverte du bacille alcool et acido-résistant amena une véritable révolution. Toujours à la recherche d'un caractère réalisant la pierre de touche de l'affection,

Koch identifia son bacille et le retrouvant dans les différentes lésions de la tuberculose confirma, d'une façon plus éclatante encore, l'exactitude des théories de Laënnec. Villemin, suivant une autre voie depuis plusieurs années, avait reproduit expérimentalement la maladie avec possibilité d'obtenir chez l'animal des lésions inoculables en série. Il avait assimilé à une même maladie pneumonie caséuse et granulie, tuberculose pulmonaire et scrofule. C'était une démonstration expérimentale qui s'ajoutait.

Ces découvertes étaient importantes, capitales. Les critères nouveaux qu'elles apportaient, pour la recherche de la tuberculose, étaient indiscutables. On ne tarda pas cependant à les mettre en défaut. En effet, on remarqua combien il était difficile, parfois, de trouver le bacille de Koch dans certaines lésions, indiscutablement tuberculeuses. A l'examen direct, on apporta l'aide de procédés d'enrichissement. Ils se multiplièrent, basés sur des principes plus ou moins différents. En outre, on essaya de cultiver le bacille, essayant par un moyen courant en bactériologie, de le faire multiplier sur certains milieux pour le trouver plus facilement. Nous verrons plus loin, la valeur assez relative de ces différents procédés. Malgré eux, le bacille demeura rare, quelquefois introuvable dans certains produits. Que fallait-il en penser ? On savait que le follicule, après avoir semblé caractéristique, s'était révélé comme non indispensable à une lésion tuberculeuse,

pourquoi n'en serait-il pas de même du bacille. D'autant plus que l'étude bactériologique de sa morphologie, prouvait qu'il ne se présentait pas toujours sous la forme classique du bâtonnet. On ne pouvait s'empêcher de supposer qu'il prend des formes encore inconnues.

Mais, certains produits, dans lesquels on n'avait pu découvrir le bacille acido et alcool-résistant par aucun procédé, avaient, inoculés au cobaye, reproduit une tuberculose expérimentale. On se retourna vers ce moyen de diagnostic, et encore aujourd'hui, lorsque l'examen bactériologique reste négatif, on fait l'inoculation du produit à l'animal. C'est en 1865 que Villemin fit sa découverte, 17 ans avant la découverte de Koch, et pourtant, actuellement, les lésions présentées par un cobaye infecté, telles que les a décrites Villemin lui-même, constituent encore le critérium le plus sûr et le plus courant d'une tuberculose difficile à dépister. On avait longtemps pensé que les lésions du type Villemin résumaient toutes les formes de la tuberculose expérimentale du cobaye. Mais à la suite de recherches faites dans une voie toute différente, on vit s'élargir le cadre de cette tuberculose expérimentale.

Filtrant sur bougie Chamberland des cultures de bacilles de Koch, MM. Calmette et Valtis à Paris, Arloing et Dufourt à Lyon, constatèrent que le filtrat, inoculé aux cobayes, déterminait chez eux une adénopathie discrète et curable ; et que dans les

frottis de ces ganglions, on pouvait trouver quelques rares bacilles acido-résistants. Cela confirmait les travaux antérieurs de Fontes et de M. Vaudremer. Il existait, dans les cultures de bacilles de Koch, un élément, qui passait à travers le filtre de porcelaine et déterminait chez le cobaye une tuberculose expérimentale atypique. Ces mêmes auteurs obtinrent des lésions identiques en inoculant des ganglions mésentériques en apparence sains, provenant de mort-nés ou de fœtus issus de mères tuberculeuses. Expériences qui soulevèrent un autre problème, celui du passage de la tuberculose à travers le placenta maternel. C'était une première application pratique de cette découverte ; une autre, d'un intérêt plus grand encore, fut faite par M. Paiseau et ses élèves, en utilisant ces données au diagnostic de la tuberculose humaine. L'un d'eux, M. Oumansky, dans une thèse faite en même temps sous la direction du professeur Bezançon, prouva que les éléments filtrables du bacille tuberculeux étaient susceptibles de jouer un rôle en pathologie humaine, et que déceler leur présence dans un produit suspect, à l'exclusion de tout élément bacillaire permettait d'affirmer la nature tuberculeuse du produit.

C'est un moyen de diagnostic qui s'ajoute aux autres et dès qu'on le met en application, on voit tout de suite, l'intérêt capital qu'il présente au double point de vue théorique et pratique. Non seulement il diminue considérablement le nombre

des tuberculoses que le laboratoire ne pouvait confirmer, mais il renverse un de nos principes les plus forts, puisque la présence du bacille alcool et acido-résistant n'est plus nécessaire pour affirmer la tuberculose.

Le problème des pneumopathies à expectorations non bacillifères se présente désormais sous un jour tout à fait nouveau et se prête à des interprétations nouvelles. C'est ce que nous voudrions étudier dans ce travail. Ayant au cours de nos études médicales, observé quelques cas qui intéressaient ce domaine, nous sommes heureux de pouvoir en publier deux qui s'ajouteront aux quelques autres déjà rapportés à cette question ; et nous remercions vivement M. le professeur Bezançon et M. le professeur Morichau-Beauchant qui nous ont autorisé à les prendre dans leurs services respectifs.

Après avoir rapproché de ces observations quelques autres publiées dans ces dernières années, nous en retiendrons le caractère principal : à savoir l'absence de bacille de Koch dans les expectorations, et nous envisagerons d'abord quelles explications la bactériologie apporte à ce problème. Autrement dit :

1^o Quelle est la valeur diagnostique de chaque moyen d'investigation ;

2^o Est ce que, même en les supposant parfaits, ils ne sont pas susceptibles d'être mis en doute. C'est-à-dire, jusqu'à quel point ce qu'ils ont pour but de découvrir, le bacille alcool et acido-résis-

tant, est-il morphologiquement constant dans les produits examinés.

Ayant montré qu'il faut s'adresser à un autre moyen de diagnostic, nous examinerons le second moyen qu'il nous offre, l'inoculation au cobaye, en insistant particulièrement sur les formes atypiques qui, nous l'avons dit plus haut, ouvrent des horizons nouveaux.

A côté de ce point de vue objectif, on a essayé, depuis longtemps une explication pathogénique. Ce fut l'objet des discussions déjà anciennes mais bien ardentes, sur la tuberculose fermée et la tuberculose ouverte, et plus récentes, des discussions sur le virus filtrant.

Que retenir de ces deux questions, nous essaierons de le dire, puis nous montrerons comment, à côté des affections qui s'avèrent cliniquement tuberculeuses, on a pu, en appliquant ces dernières méthodes de diagnostic à d'autres pneumopathies, affirmer la nature tuberculeuse de certaines affections pulmonaires qui jusque-là y semblaient tout à fait étrangères.

Enfin, nous concluerons d'un point de vue purement pratique en expliquant comment le clinicien doit utiliser ces données nouvelles.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Mme H. B..., âgée de 27 ans, journalière. Entre à l'Hôtel-Dieu de Poitiers, salle Guignard, le 25 mars 1928.

Antécédents héréditaires. — Ses parents sont vivants et bien portants.

Antécédents personnels. — Elle eut dans son enfance la rougeole et la scarlatine. Réglée à 13 ans, elle le fut régulièrement depuis. Jusqu'à l'âge de 17 ans elle fut très bien portante.

A 17 ans elle présenta un épisode aigu pulmonaire, une grippe dit-elle. Elle aurait eu de la fièvre pendant quelques jours, de la toux, et garda le lit une semaine. Depuis cette époque, elle serait toujours restée fatiguée, elle toussait de temps en temps, maigrissait, mangeait peu, et était souvent arrêtée dans son travail.

A 19 ans elle se marie, devient enceinte et accouche à 8 mois d'un enfant de 3 livres qui survécut. Elle se remit difficilement et jusqu'à ces derniers temps, elle resta très faible, toussant fréquemment et souvent obligée de garder le lit.

Maladie actuelle. — Le 2 mars dernier, elle fit une fausse couche de 4 mois. L'expulsion fut complète et les suites normales pendant les premiers jours.

Le 8^e jour, la fièvre survint, aux environs de 39, ne s'accompagnant ni de douleurs abdominales, ni d'écoulements particuliers. La fièvre persistant la malade fut envoyée dans le service chirurgical de l'Hôtel-Dieu où elle entra le 17 mars. Le Dr Perdoux la tint en observation plusieurs jours et ne constatant aucun symptôme abdominal, ni aucun signe du côté de l'utérus, il conclut à l'origine médicale des accidents et la fit passer dans le service du Dr Beauchant.

Etat à l'entrée. — La malade est très amaigrie, les pommettes sont rouges, le fond du teint est pâle. L'état général est profondément altéré.

Elle se plaint d'un point de côté à droite, elle tousse, sa toux est quinteuse et sèche, fréquente, l'expectoration est peu abondante, muqueuse, ne contenant pas de sang. Le nombre des respirations est de 36 par minute. L'examen du poumon révèle, au niveau du tiers supérieur en arrière, de la matité, une obscurité respiratoire marquée, des râles fins à la toux. On ne constate pas de lésions appréciables en d'autres points.

La langue est saburrale, l'appétit nul ; elle vomit parfois après avoir toussé.

Le ventre est plat, non douloureux, pas de diarrhée mais plutôt de la constipation.

L'examen du cœur ne révèle rien d'anormal, le pouls est à 126, la tension est infime : 10-7 au Pachon. La température est à 39°, il y a des sueurs profuses surtout nocturnes.

En présence de cet ensemble symptomatique, on pose le diagnostic de tuberculose aiguë. L'examen des crachats, fait le lendemain de son entrée dans le service, est négatif. Mais une radioscopie faite deux jours après montra un foyer des

plus nets à la partie moyenne du poumon droit s'étendant au-dessus et au-dessous de la scissure et respectant relativement le sommet. Le côté gauche, où l'on n'avait constaté aucun signe physique n'était pas indemne ; on y constatait sous la clavicule de nombreuses pommelures. Le diagnostic de tuberculose semble donc nettement s'affirmer.

Il s'avéra encore davantage par l'évolution. La marche fut, en effet, celle tout à fait typique d'une pneumonie tuberculeuse.

Très rapidement, les signes physiques s'accroissent, le foyer se ramollit, on assista à l'apparition de nombreux râles humides fins à des signes cavitaires : gargouillement et souffle caverneux. Du côté gauche, de nombreux râles humides dans les deux tiers supérieurs témoignent de l'extension du processus.

La malade succomba le 20 avril, 26 jours après son entrée dans le service, tout à fait cachectique. La température s'était maintenue constamment haute, oscillant entre 38,5 et 39,5.

L'observation est jusque-là banale. Ce qui l'est moins, c'est le résultat des diverses analyses des crachats qui furent pratiquées pendant son séjour à l'hôpital.

L'expectoration, qui au début était muqueuse et peu abondante ne tarda pas à prendre le caractère muco-purulent. Les crachats étaient épais, verdâtres, sans odeur, très nombreux. Huit analyses furent pratiquées par le Dr Bregeon avec homogénéisation et toutes restèrent négatives au point de vue du bacille de Koch, ne montrant qu'une flore tout à fait banale.

Impressionné par l'absence constante de bacilles nous

avons fait quelques réserves au point de vue du diagnostic, mais l'autopsie qui put être pratiquée vint lever tous les doutes.

Le poumon droit présentait à sa partie moyenne une vaste caverne à moitié remplie de pus, d'autres cavités de moindre importance se trouvaient dans le même poumon. Le parenchyme était infiltré presque en totalité de tubercules caséeux.

A gauche les lésions étaient moins avancées mais on retrouvait une caverne au sommet et de nombreux tubercules disséminés dans le tiers supérieur.

Des frottis faits en divers points des poumons et examinés au microscope, ne révélèrent l'existence d'aucun B. K.

L'observation peut se résumer ainsi : une femme de 27 ans, ayant présenté antérieurement des signes de tuberculose pulmonaire est prise, huit jours après une fausse couche de 4 mois, d'accidents tuberculeux aigus à forme pneumonique, qui déterminent la mort 40 jours après. Des analyses répétées de crachats, faites avec toute la précision désirable, ne purent jamais mettre en évidence la présence d'un seul bacille de Koch (Service du D^r Beauchant).

OBSERVATION II

Mme C..., âgée de 44 ans, cuisinière, entre le 20 octobre 1930 salle Hanot, dans le service de M. le professeur Bezangon, à l'hôpital Saint-Antoine.

La malade vint consulter pour une douleur thoracique diffuse très accentuée, avec un maximum au niveau du

sommet droit, un amaigrissement très marqué (de 6 kgr. en 7 semaines) et une faiblesse extrême.

A l'interrogatoire on apprend que la malade a des sueurs nocturnes fréquentes et présente une anorexie extrêmement marquée, quasi totale.

Des vomissements surviennent immédiatement après l'ingestion des aliments et que la malade attribue au dégoût profond qu'elle a des aliments.

Parfois, le matin à jeun, surviennent aussi des vomissements muqueux et bilieux. Pas de constipation ni de diarrhée.

Enfin la malade présente une toux sèche, brève, quinteuse, elle n'expectore pas.

Antécédents familiaux. — Premier mari atteint d'une maladie impossible à préciser.

Deuxième mari mort de tuberculose pulmonaire.

Sept enfants dont 6 sont morts de méningite entre 6 et 7 ans.

Antécédents personnels. — Une pleurésie sèche en 1922.

Deux congestions pulmonaires, l'une au sommet droit en 1923, l'autre à la base gauche en 1926.

L'examen physique révèle :

Injection : rien d'anormal.

Palpation : les vibrations sont un peu exagérées au sommet droit.

Percussion : matité très nette au sommet droit.

Auscultation : respiration bronchique au sommet droit, normale dans le reste du champ pulmonaire.

On note aucun bruit adventice, pectoriloquie aphone au sommet droit.

Une radiographie faite à l'arrivée de la malade montre :

Une réaction fibreuse assez marquée des deux poumons.

A droite en outre, quelques taches au sommet et quelques marbrures dans la partie moyenne du champ pulmonaire.

L'examen des crachats, répété à plusieurs reprises reste toujours négatif aussi bien à l'examen direct, qu'après homogénéisation.

Un cobaye est inoculé avec un crachat, il meurt au bout de quelques semaines et présente à l'autopsie les lésions de tuberculose expérimentale typiques, type Villemin.

La température est légèrement élevée, 37 le matin, 37,5 le soir avec quelques irrégularités.

Dans les urines, ni sucre, ni albumine.

LES MÉTHODES DE BACILLOSCOPIE

Pour rechercher le bacille de Koch dans un crachat, plusieurs modes d'investigation sont à la disposition du bactériologue : l'examen direct, l'examen après enrichissement, l'examen après culture.

L'examen direct, le plus simple, a une valeur énorme. S'il décèle la présence du bacille de Koch, il fournit une preuve irréfutable de la tuberculose pulmonaire.

Quelle valeur accorder à l'absence du bacille de Koch sur une préparation ? A un degré moindre, rappelons d'abord ce que pense Jacob, du nombre de bacilles sur un frottis : « La notion du nombre des bacilles est dépourvue d'intérêt lorsqu'on examine un crachat pour la première fois. Les bacilles peuvent être peu nombreux dans les formes franchement évolutives et se montrer en grande quantité dans les formes torpides à évolution favorable. C'est seulement lorsqu'on suit chez le même malade, l'évolution de sa maladie par des examens de crachats répétés, que l'on peut établir un rapport entre l'évolution clinique et la diminution ou l'augmentation du nombre de bacilles dans l'expectoration... Dans les formes fibreuses, les bacilles de Koch sont

souvent difficiles à mettre en évidence à l'examen direct (1). »

Effectivement, l'absence de bacille de Koch constatée dans l'expectoration n'a de valeur que si elle porte sur un grand nombre d'examens, suffisamment espacés, convenablement exécutés. Il faut vérifier dans ce cas si les produits examinés viennent bien du poumon et non du naso-pharynx. Sachons aussi que au début de la tuberculose pulmonaire, dans la période latente, les crachats sont très peu bacillifères, il y a lieu à ce moment de multiplier les examens.

En résumé, si un examen direct positif a une valeur considérable, un examen négatif en présente peu. Les cas sont en effet assez nombreux où le bacille est rare et par suite passe facilement inaperçu.

Par conséquent, en cas de résultat négatif, il faut avoir recours à un procédé plus sûr ; le premier qui se présente est l'examen après enrichissement. Les méthodes d'enrichissement sont nombreuses. On distingue l'homogénéisation par les substances chimiques (alcalins, eau de javel, antiformine) où l'autolyse des crachats par la chaleur. Nous n'avons pas ici à discuter la valeur respective des différentes techniques, les avis là-dessus sont d'ailleurs assez partagés. Remarquons cependant qu'un procédé des plus employés a été mis en valeur par MM. Bezan-

1. *Journal médical français*, sept. 1923.

çon et Philibert. En tous cas ces techniques ont permis de découvrir le bacille alors que l'examen direct n'avait donné qu'une réponse négative. Et c'est là une des critiques les plus importantes que l'on puisse faire à l'examen direct. Dans la pratique journalière l'homogénéisation a permis de déceler le bacille de Koch dans les tuberculoses dites de début, chez les bronchiteux chroniques, plus ou moins emphysémateux, enfin dans des cas où cliniquement on croirait à une affection pulmonaire aiguë banale ; c'est en particulier le cas de ces poussées aiguës à type pneumonique ou broncho-pneumonique qu'ont décrites MM. Bezançon et Braun.

Cependant, à un degré moindre, l'homogénéisation présente le même défaut que l'examen direct ; ne faisant qu'enrichir une préparation en microbes, elle n'enlève pas la possibilité de passer à côté de bacilles particulièrement rares dans un crachat. Les résultats de l'homogénéisation peuvent, en outre, être influencés par deux causes : la présence des acido-résistants, et les risques de contamination externe si tous les temps de l'opération n'ont pas été proprement exécutés, dans une verrerie irréprochable. Mlle Satterlee dit : « L'homogénéisation ne permet pas une certitude beaucoup plus grande qu'un examen direct correct et répété. Nous en dirons autant de la méthode d'enrichissement. Elles sont indispensables à pratiquer puisqu'elles donnent malgré tout parfois un résultat positif, là où l'examen direct est déficient. Mais, il ne faudrait

pas laisser supposer que, se fiant à elles, on peut se borner à un examen direct rapide. Il est des cas, où, par suite d'une erreur de technique toujours possible (et plus fréquente qu'à l'examen direct), l'homogénéisation échoue sur des crachats riches en bacilles ». Cette méthode n'est donc pas à l'abri de toute critique, mais si un résultat négatif ne présente rien d'absolu, elle est d'une constance suffisante pour avoir permis quelques constatations. C'est ainsi que l'on pu remarquer que, dans les granulations spléniques et hépatiques, qui histologiquement paraissent des plus caractéristiques, on ne trouvait que rarement des bacilles de Koch. Dans le pus des abcès froids ou des pleurésies purulentes tuberculeuses, ou même dans bien des pleurésies séro-fibrineuses, on ne peut découvrir et encore d'une façon inconstante, que quelques rares bacilles.

Nous ne dirons que quelques mots de la culture du bacille de Koch qui est encore à l'étude. C'est une méthode généralement délicate qui ne peut guère être employée que dans des laboratoires importants, disposant de ressources suffisantes. Le milieu de Petroff est coûteux, d'une préparation difficile et réalisable seulement par un manipulateur très exercé. De plus elle donne des résultats incertains car il est difficile d'obtenir une désinfection parfaite des germes d'association secondaire. Si on la pousse trop, le bacille de Koch est tué, si on ne la pousse pas assez, il reste des saprophytes. Cette méthode ne présente qu'un intérêt, c'est de donner

des résultats assez rapides, en 15 à 20 jours et de permettre de différencier le bacille humain du bacille bovin.

Ces différentes méthodes ont chacune leurs qualités et leurs défauts. Mais à côté des critiques particulières que nous venons de leur faire, on doit se demander si, même en les considérant comme infaillibles, il n'y a pas des cas où les résultats négatifs qu'elles peuvent donner ne signifient rien d'absolu. En effet il est deux hypothèses que nous devons discuter :

1^o Est-ce qu'une lésion tuberculeuse du poumon ne peut pas évoluer totalement ou partiellement sans lâcher de bacilles de Koch dans les crachats ;

2^o Est-ce que le bâtonnet alcool et acido-résistant représente à lui seul toutes les formes que peut prendre le microbe de la tuberculose.

Nous allons envisager successivement en deux problèmes, le premier soulevant toute la question des tuberculoses ouvertes ou fermées, le second celle du polymorphisme du bacille de Koch, et nous trouvons là encore des arguments contre la méthode bacilloscopique.

II

TUBERCULOSE OUVERTE TUBERCULOSE FERMÉE

L'absence de B. K. dans l'expectoration de certains tuberculeux avait été remarquée, dès la découverte du bacille. Et cherchant à interpréter cette constatation, les phthisiologues ont différencié la tuberculose ouverte, avec expectoration bacillifère et la tuberculose fermée à expectoration non bacillifère. Nous reviendrons sur la valeur actuelle de cette distinction, examinons auparavant les nombreuses discussions qui furent faites à ce sujet.

La question fut mise à l'ordre du jour, au Congrès de la tuberculose de 1923 à Strasbourg, où MM. Rist et Amenille en firent un rapport très complet.

Robert Koch, dans son mémoire initial dit : « Pour me faire une idée de la présence des bacilles tuberculeux dans les crachats des phthisiques, j'en ai examiné une grande quantité ; je les ai vus manquer chez beaucoup d'entre eux, mais les ai trouvés présents, en extraordinaire abondance, dans la moitié des cas environ », mars 1882. La même année, le 6 novembre, Balmer et Fraentzel, se basant sur les résultats d'examens de crachats chez 120 tubercu-

leux, posaient en termes catégoriques les 2 lois suivantes :

Quand on trouve des B. K. dans l'expectoration, il y a tuberculose pulmonaire.

Quand on ne trouve pas de B. K. dans l'expectoration, malgré des recherches répétées et méthodiques, il n'y a pas de tuberculose pulmonaire. Dans les mois qui suivirent, ces deux lois sont confirmées par de nombreux travaux, Koch lui-même y souscrit, mais, remarquons-le, après quelque hésitation. Un seul s'élève contre ces principes un peu trop rigides, c'est Lichtheim qui parle le premier de cas où la tuberculose évolue « sans communications avec les bronches » et par suite sans expectoration bacillifère. Selon lui, il s'agirait alors de tuberculose des séreuses, d'hémoptysie isolée, de tuberculose infantile, de granulie.

Grancher, le premier, s'éleva contre cette façon de voir. Se basant sur l'anatomie pathologique et sur la médecine expérimentale, plus particulièrement sur l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye, il divise l'évolution de la maladie en 4 périodes : germination, conglomération, ramollissement et excavation, l'irruption des bacilles ne se faisant que tardivement, aux dernières périodes. La constatation des B. K. dans les expectorations est donc « dans les formes banales, communes, un signe *tardif* ». « Elle permet d'affirmer la présence d'une caverne ou cavernule communiquant avec les bronches, voilà tout. »

Admise par tous ses contemporains, tant en France qu'à l'étranger, cette conception a régné sans être contestée jusque vers 1920. M. le professeur F. Bezançon, dès 1912 déclarait pourtant « ne pouvoir souscrire à l'opinion de Grancher » et estimait que « bien souvent, l'examen méthodique et répété des crachats révèle la présence de B. K. tout au début de la T. P. manifeste, alors que les symptômes d'auscultation et les symptômes rationnels, manquent de précision ou même sont absents ».

Les notions acquises depuis et actuellement courantes, confirment tout à fait ce dernier point de vue telles l'universalité de l'infection tuberculeuse dans les sociétés civilisées démontrée par la cuti-réaction à la tuberculine, l'étude de la réinfection tuberculeuse, la différenciation clinique et anatomique entre la tuberculose de primo-infection d'une part, déterminant une maladie aiguë, rapidement mortelle, à lésions généralisées et la tuberculose de réinfection d'autre part, évoluant comme une lésion locale, chronique, destructive *in situ*, tout ce qu'impliquent les concepts d'allergie et d'anergie ; enfin les constatations anatomo-pathologiques que les progrès de la radiologie ont permis de faire sur le tuberculeux vivant. Tout cet ensemble d'acquisitions récentes a démolé les conceptions de Grancher, tout au moins dans ce qu'elles ont d'exclusif. Mais le problème ne s'en trouve qu'élargi. Comme l'expression « fermée » s'oppose de toute évidence à celle « ouverte », on veut donc spécifier par là une tuberculose du pou-

mon qui, ayant été caractérisée par l'émission de bacille de Koch, hors des voies aériennes, n'est plus ouverte, ou tout au moins ne paraît plus l'être, ou plus exactement une affection du poumon, étiquetée tuberculose (soit par la clinique, la radio, soit par une inoculation au cobaye) présente des lésions qui ne semblent pas en rapport avec les voies aériennes. Il n'y a pas lieu ici de discuter sur le fait que, pour justifier un tel diagnostic, les enquêtes réitérées, disons même quotidiennes, des produits de l'expectoration sont indispensables. Le plus petit crachat perlé matutinal, la plus minime tête d'épingle à peine trouble, flottant au milieu d'un mucus clair et transparent sont sujets à caution ; les homogénéisations doivent être renouvelées maintes et maintes fois, alors seulement on pourra dire qu'un malade, tuberculeux avéré, semble ne pas cracher de bacilles de Koch.

S'adressant à l'histologie, M. Maurice Letulle s'exprime en ces termes : « Le terrain sur lequel la question se trouve ainsi placée est assez circonscrit. Que doit-on décrire dans le poumon comme tubercules fermés ? Car il est bien entendu que l'on ne parlera pas de tubercules guéris. Les tubercules « de guérison », décrits par l'illustre Cruveilhier, prêteraient trop à discussion. Contentons-nous de nous demander s'il existe des tubercules enkystés d'une façon suffisamment solide pour, à un moment donné, ne plus laisser la moindre issue aux bacilles inclus dans un foyer manifestement « caséeux ». Et

si la réponse est affirmative, à quelles variétés de lésions bacillaires, un tel état pneumopathique peut-il répondre.

Considérés d'au point de vue général, les bacilles tuberculeux développent en nous un ou plusieurs foyers pathogènes, mycosiques au sens absolu du terme : chacun de ces foyers, nos tissus s'efforcent dès la première heure, de les emmurer par un travail de circonvallation fibro-vasculaire, cicatriciel au premier chef. L'infection bacillaire suscite deux grands procédés réactionnels inflammatoires : le « follicule tuberculeux giganti cellulaire » et la « bronchio-alvéolite bacillaire » ou pour emprunter une désignation plus saisissante peut-être, le « nodule bronchio-pneumonique ». Après avoir exactement défini les deux formes que prend la tuberculose : tantôt la « granulation miliaire » lésion de la gangue interstitielle, tantôt la « tuberculose pneumonique », produit d'une inflammation exsudative, intra-alvéolaire, d'une « alvéolite » à la genèse de laquelle le squelette conjonctivo-vasculaire du poumon doit, schématiquement, demeurer étranger, du moins au début du combat », le professeur Letulle a étudié successivement l'anatomie pathologique de la granulation miliaire, lésion de la granulie, de la tuberculose pneumonique, des scléroses tuberculeuses du poumon, et arrive à ces conclusions : « 1° Sitôt qu'elle commence à se développer, toute lésion tuberculeuse du poumon est fondamentalement ouverte, qu'il s'agisse de granulation folliculaire, de

tubercule miliaire non folliculaire, ou de nodule bronchio-pneumonique ;

« 2^o Devenue « granulation miliaire » isolée ou conglomérée en un « nodule » tuberculeux folliculaire, la colonie de bacilles de Koch tend à s'enkyster, à se fermer. Il en est de même pour l'ilôt de bronchio-pneumonie bacillaire *non* folliculaire, lorsque l'organisme parvient à en arrêter l'évolution extensive, centrifuge. Le « nodule tuberculeux pneumonique » qui en résulte est fermé à sa surface ; mais tout comme le nodule tuberculeux folliculaire, et même beaucoup mieux que ce dernier, il tend à s'ouvrir dans la bronchiole voisine ;

« 3^o Tout « nodule tuberculeux enkysté » tant qu'il est encore caséux à son centre s'efforce de progresser à travers sa coque cicatricielle, surtout lorsque ce nodule est d'origine bronchio-pneumonique » (1).

Par conséquent, un foyer tuberculeux renfermant des bacilles de Koch resté fermé d'un bout à l'autre de son évolution, cela ne s'est pas rencontré ; par contre, qu'il soit fermé par moments est un fait indiscutable. C'est bien à cela qu'on pense lorsqu'on recommande de multiplier les recherches bacilloscopiques, notion banale, qu'il faut connaître, mais sans intérêt, et si une période abacillaire se prolonge, on ne peut parler de tuberculose fermée qu'en donnant à ce terme un sens très restreint qui

1. M. Letulle, *La tuberculose fermée* (Echo médical du Nord, 21 mai 1927).

n'apporte aucune aide au diagnostic. Mais bien plus, la notion de tuberculose fermée exige la présence du bacille acido-résistant. Si celui-ci n'est pas constant, comme il est prouvé actuellement, il n'est même plus logique d'employer ces termes en présence ou en l'absence d'un élément qu'on ne connaît pas comme celui qu'on appelle l'ultra-virus.

C'est pourquoi, il nous semble parfaitement raisonnable de conclure avec le professeur Letulle : « S'il était permis de prononcer un jugement impartial sur la question des tuberculoses fermées, on pourrait demander de réserver ce terme expressément pour l'anatomie pathologique. La clinique aurait grand avantage à ne jamais risquer d'en faire usage. Il n'a pas été fait pour elle. »

III

LE POLYMORPHISME DU BACILLE

La bacilloscopie recherche exclusivement le bacille tel qu'il a été décrit par Koch. Quelle valeur attacher à ses caractères, quelle constance présentent sa morphologie, sa coloration, sa culture, qui permette d'affirmer suivant le cas non seulement qu'on est bien en présence du microbe de la tuberculose, mais surtout qu'il n'y a rien de tuberculeux dans un produit examiné ?

Nous ne songeons pas là, à diminuer la valeur diagnostique quasi absolue que représente la découverte du bacille de Koch sur une lame. Mais, ayant bien reconnu son importance considérable, nous nous devons, poursuivant notre but, de signaler les faiblesses d'une méthode basée sur un élément trop polymorphe pour qu'elle en décèle tous les aspects...

Avant la découverte du B. K., on admettait bien la valeur pathognomonique du tubercule, valeur qui fut très diminuée par les études ultérieures. Il est remarquable que, après la découverte de Koch, les discussions qui au début s'élevèrent très nombreuses, puisque Grancher écrivait en 1890 : « Si je voulais citer tous les auteurs qui se sont occupés

du bacille de Koch depuis six ans, de sa valeur diagnostique et pronostique, l'énumération en serait interminable », il est à remarquer que ces discussions tombèrent peu à peu et le principe fut admis par tous sans restriction. Et cependant, à cette époque, on commençait à signaler le polymorphisme du bacille. C'est à Metchnikoff (1) surtout que l'on doit d'avoir appelé l'attention sur les formes variables qui s'observent dans les cultures, surtout dans les cultures âgées, de bacilles aviaires. Dans les cultures sur sérum ou sur gélose glycinée, il signala, outre la forme commune du bacille, d'autres formes remarquables par leur petite dimension qui les rapprocherait d'un coccus, n'était l'allongement manifeste dans un sens qu'elles présentent néanmoins. Parfois, ces bacilles offrent une forme ovoïde ou en lancette. Metchnikoff fait remarquer qu'il est des cultures qui sont presque exclusivement composées de ces formes très courtes. Dans une étude très détaillée, I. Straus (2) dit : « J'ai obtenu des cultures de bacille ayant poussé en voile à la surface du bouillon glyciné à la température de 37 à 38° et qui au bout de trois à quatre semaines étaient constituées presque exclusivement de ces *formes naines* du bacille de Koch. En injectant une culture de ces bacilles à un lapin, je le faisais mourir au bout de deux à trois semaines, sans tubercules apparents dans

1. Metchnikoff, *Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelrienszellen* (*Virchow's Arch.*, 1888).

2. I. Straus, *La tuberculose et son bacille*, 1892.

les organes, mais ceux-ci étaient remplis de ces bacilles avec les mêmes dimensions exiguës. » N'y a-t-il pas là une forme de tuberculose expérimentale atypique que l'on pourrait rapprocher de celles dues au virus filtrant. Et il signale aussi le retour à la forme type : « Réensemencés dans les mêmes conditions sur milieu liquide ou sur gélose glycinée, les bacilles conservaient leur extrême petitesse, en les laissant séjourner plus longtemps à l'étuve on voyait apparaître çà et là, des bacilles de dimensions normales. »

MM. Roux et Nocard (1) signalent un autre aspect du microbe. Examinant une culture sur gélose glycinée, vieille de plusieurs mois, ils rencontrèrent « des formes renflées, plus longues qu'à l'ordinaire ; quelques-unes d'entre elles présentaient comme un bourgeon latéral branché jusqu'à angle droit sur le bacille principal, et terminé quelques fois par un renflement à son extrémité. » Metchnikoff, étudiant des cultures faites à une température différente, 43°6, dit que dans ces conditions : « ... environ vingt jours après l'ensemencement (sur gélose glycinée), on voit au milieu de bacilles ordinaires, plusieurs notablement allongés et manifestement épaissis. Ces bacilles se colorent en général d'une manière plus intense et sont surtout remarquables par le renflement de leurs extrémités, d'où un aspect tout particulier. Dans les cultures plus anciennes,

1. Roux et Nocard, *Sur la culture du bacille de la tuberculose* (Annales de l'I. P., 1888).

âgées de trois mois environ, le cycle de pareilles formes est bien plus varié, et on constate une succession de stades pouvant se résumer dans le schéma suivant : les bacilles très allongés, renflés à une ou deux extrémités, émettent en leur milieu un petit bourgeon auquel d'autres viennent ensuite s'ajouter si bien qu'il en résulte une colonie ramifiée, dont les rameaux présentent en général, à leur extrémité terminale, un renflement fusiforme en forme de massue ». A côté de ces variations dans la forme, des anomalies de coloration avaient été signalées : « On rencontre fréquemment, dit Straus, soit dans les produits tuberculeux, soit dans les cultures, des bacilles qui au lieu d'être colorés dans toute leur continuité, d'une façon uniforme, présentent, à des espaces réguliers, des parties claires, fortement réfringentes, ovoïdes, réfractaires aux matières colorantes. Koch les considérait comme des spores. »

Bref, dès 1895, Straus avait vu des bacilles granuleux à corpuscules chromophiles acido-résistants, groupés en des chaînettes qui rappelaient l'aspect du streptocoque ; ces grains étaient gram-positifs en même temps qu'acido-résistants. Pourquoi ces constatations si suggestives passèrent-elles alors inaperçues, pourquoi ne furent-elles pas interprétées ? Il ne nous est possible que de le regretter ; peut-être cela aurait-il permis à des travaux comme ceux de Fontes d'être plus remarqués, tout au moins d'être utilisés d'une façon plus précoce.

Après Straus, Much en 1908, étudia ces grains groupés en série linéaire ou isolés. Il en décrivit à gram-positif mais sans acido-résistance qu'il avait rencontrés dans divers liquides pathologiques, en même temps que des types bacillaires classiques ou à leur place et les avait considérées comme une forme de remplacement du germe acido-résistant.

En 1914, MM. Bezançon et Philibert envisageant la question sous un angle beaucoup plus large montrèrent que la forme acido-résistante n'est qu'un des aspects du parasite de la tuberculose. L'examen des voiles de culture sur bouillon glycérimé leur montra que, dans les voiles jeunes, les bacilles acido-résistants ne se trouvent pour ainsi dire qu'au point d'ensemencement. La majeure partie du voile était formée de longs filaments d'aspect mycélien, qui formaient des arcades régulières partant de l'amas de bacilles, se coloraient par le bleu de méthylène mais ne prenaient pas le Gram, et restaient dépourvues d'acido-résistance. Ces filaments portent sur leur trajet des granules, isolés les uns des autres, dont quelques-uns seulement, d'autant plus nombreux que la culture est plus ancienne, sont acido-résistants.

Au bout d'un certain temps, les éléments cyano-philés se fragmentent et disparaissent. Les granules augmentent de nombre et deviennent acido-résistants, tantôt isolés, tantôt groupés en chapelets et réunis alors par une substance réfringente rebelle à toute coloration. Ces granules sont en général for-

més de deux moitiés hémisphériques séparés par une lame incolore, rappelant ainsi l'aspect du gonocoque ou du méningocoque. Sur les vieilles cultures ces granules se retrouvent presque exclusivement, au milieu de bacilles vacuolés difficiles à colorer. Les granules sont de dimensions variables, allant de la taille d'une hématie à une ténuité qui atteint les limites de la visibilité. Si les cultures ne sont pas trop anciennes, elles peuvent redonner naissance à des cultures de bacilles typiques qui se développent en partant des granules, qui joueraient un rôle comparable par conséquent à celui des spores.

Ainsi, tout le monde est d'accord pour reconnaître que les caractères du bacille de la tuberculose peuvent varier considérablement suivant l'âge, la température ou le milieu de culture. Sur ce dernier point, M. Vandremmer fit des expériences concluantes : la culture de germes sur milieux pauvres, dépourvus de glycérine et de matières azotées, montra que cette absence de glycérine empêche le bacille de se constituer ses enveloppes cireuses, support de l'acido-résistance (1922-1923). « Ainsi, écrit M. le professeur Bezançon, la forme bacillaire acido-résistante n'est qu'une forme éphémère, transitoire, du parasite de la tuberculose, et il faut accorder tout autant d'importance aux filaments cyanophiles et aux granulations gramophiles qui, à la manière des spores des mucédinés, paraissent comme la forme de résistance de l'espèce. »

Devant ces conclusions, le procès des examens de

laboratoire basés sur la recherche du bacille de Koch, est facile à faire. S'ils sont et resteront encore longtemps le procédé à employer d'abord, pour faire un diagnostic, c'est parce que, n'oublions jamais le côté pratique, ils donnent rapidement et facilement un pourcentage de résultats positifs assez élevé, par conséquent, un pourcentage de résultats utilitaires puisqu'indiscutables ; moins que jamais, par contre, les résultats négatifs qu'ils donnent, n'ont de valeur. Devant un malade chez qui la bacilloscopie n'aura pas trouvé de bacilles, il n'est plus permis de nier la possibilité d'une tuberculose. C'est un point important, qui commence à être une notion courante mais certainement pas toujours avec les mêmes raisons, et c'est pourquoi nous nous sommes permis d'y insister. Jusqu'à ces derniers temps en effet, lorsqu'on ne trouvait pas le bacille de Koch dans un crachat, si l'examen clinique plaidait beaucoup en faveur de la tuberculose, on avait recours à l'inoculation au cobaye en disant, on ne trouve pas de bacilles parce qu'ils sont probablement rares et que nos examens ne sont pas assez sensibles. Actuellement, on ne peut plus raisonner ainsi. Il faut se dire : on ne trouve pas de bacilles parce qu'on a peut-être affaire à une autre forme de virus tuberculeux.

IV

L'INOCULATION AU COBAYE

L'inoculation au cobaye, en effet, qui réalise une seconde méthode de diagnostic, se base sur une notion entièrement différente. Elle ne tient plus compte du microbe en cause mais des lésions qu'il va provoquer chez un animal particulièrement sensible. Ce mode d'expérimentation est d'ailleurs bien antérieur à la découverte du bacille. C'est en 1865 en effet, 17 ans avant la découverte de R. Koch, que Villemin montrait pour la première fois l'inoculabilité des produits tuberculeux. Ses expériences furent contestées tout d'abord mais elles s'imposèrent rapidement. La découverte du bacille de Koch en confirma la justesse, et, combinées, les deux méthodes prirent une valeur énorme. Non seulement, les lésions reproduites expérimentalement sur le cobaye sont déjà assez caractéristiques pour faire un diagnostic, mais la recherche du bacille de Koch dans ces lésions permet de trouver facilement sur cette culture vivante un microbe trop rare dans le produit venant du malade. Rappelons en quelques mots, les lésions observées, telles, d'ailleurs, qu'elles furent décrites par Villemin : Un produit soupçonné est injecté sous la peau

d'un cobaye, à la face interne de la cuisse en général. A ce niveau, au bout de quelques jours, va se former un empâtement qui s'abcède en quelques semaines, laisse écouler un pus caséeux, et rapidement se constitue en ulcère, dont les parois portent généralement des granulations tuberculeuses. Ce premier accident constitue ce qu'on appelle le chancre d'inoculation. *Une fois constitué cet ulcère ne se ferme plus.* En même temps les ganglions satellites se tuméfient, deviennent durs, perceptibles à la palpation ; puis l'adénopathie se propage aux territoires voisins. L'animal maigrit, son poil se ternit et il meurt ordinairement en 3 à 6 semaines. A l'autopsie, il présente des lésions généralisées du foie et de la rate avec caséification des ganglions. Les poumons sont généralement moins atteints et ne contiennent que quelques tubercules gris disséminés.

Mais la maladie ne suit pas toujours cette évolution. Parfois certains cobayes ne meurent qu'au bout de 6 mois, un an, quelquefois plus. A leur autopsie, on trouve alors des lésions assez différentes où prédomine la sclérose : La rate est énorme, brun rouge, dure, avec des plaques gris jaunâtre donnant l'aspect marbré ; le foie, de même, présente une véritable cirrhose sans passage à la caséification. D'autres fois, suivant les cas, ou bien il ne se produit pas de chancre d'inoculation et la maladie évolue alors plus lentement ; ou bien on ne constate qu'une légère atteinte ganglionnaire où l'on

découvre difficilement quelques rares bacilles, enfin certains meurent de cachexie sans localisation.

Ces faits avaient été signalés, en particulier par MM. Jousset, Cartier, Brunet, Legendre et Philibert, mais sans autre explication. Pendant longtemps on considéra que les lésions du type Villemin réalisaient toutes les formes de la tuberculose expérimentale du cobaye, et l'on trouvait inadmissible l'opinion de Ferran qui croyait à l'existence de tuberculose inflammatoire du cobaye sans production de tubercule.

Une constatation s'impose cependant en présence de ces anomalies : si l'on inocule des cobayes en série, on voit que ceux inoculés par un même produit réagissent tous de la même façon ; par conséquent *les anomalies dépendent bien du produit inoculé*. Reste à savoir pourquoi se produisent ces variations et si, ce que nous appelons anomalie, n'est pas une véritable forme clinique de la maladie dépendant de la nature intrinsèque du produit inoculé. En fait, après inoculation de pus tuberculeux les animaux survivent souvent durant plusieurs mois. Si à une série de 4 ou 5 animaux, on injecte des liquides pleuraux ou péritonéaux, il n'est pas rare de voir plusieurs d'entre eux supporter, en apparence du moins, l'injection de quantités parfois importantes (5 à 10 cmc.).

Ferran, injectant, non plus un produit bacillifère, mais une culture de bactéries non acido-résistantes, dérivées du bacille de Koch, constate des résultats

tout à fait particuliers. Les cobayes ainsi traités succombent au bout de plusieurs mois *dans un état de cachexie*, mais sans réaction viscérale et presque toujours sans tubercules. C'est pourquoi, il conclut : « La production expérimentale de tubercules ne doit plus être exigée aujourd'hui comme condition *sine qua non* pour admettre que meurent de tuberculose inflammatoire les cobayes qui n'arrivent pas à vivre assez longtemps pour que prennent naissance par mutation à partir de ces éléments, des bacilles de Koch acido-résistants. »

Cette opinion qui, nous l'avons dit, fut très contestée, devait être expérimentalement confirmée à la suite de recherches faites dans une voie toute différente. En 1925, MM. Calmette et Valtis à Paris, et presque en même temps à Lyon, MM. Arloing et Dufourt, inoculaient des cobayes avec le filtrat de cultures de bacilles de Koch passées sur filtre Chamberland. Ils déterminaient ainsi une hypertrophie ganglionnaire discrète et curable.

Ces expériences n'étaient pas les premières faites dans cette voie. En 1910, Fontes de l'Institut Oswaldo Cruz, à Rio-de-Janeiro étudiait les différentes formes que prenait le bacille de la tuberculose. Voulant savoir si les granulations gramophiles, qu'il rattachait aux types décrits par Straus et Much, étaient susceptibles de passer au travers la bougie Berkefeld, il inocula un cobaye avec un liquide de filtrat, car il n'avait pu y voir aucun élément figuré acido-résistant.

Sacrifié après quinze jours, l'animal ne présentait aucune lésion ni aucun bacille reconnaissable. Injectée à un autre cobaye, sa rate broyée provoqua des adénopathies régionales où l'on trouva seulement au 30^e jour des *granules acido-résistants*. Un nouveau cobaye, inoculé de même, présenta au bout de cinq mois, dans des ganglions d'aspect normal, et dans d'autres ganglions tributaires de foyers d'hépatisation, quelques bacilles de Koch typiques. Fontes en avait conclu que les granulations de Much passaient au travers de la bougie Berkefeld et donnait au cobaye une tuberculose atypique.

M. Philibert refit les mêmes expériences sans résultat ; on n'attacha aucun crédit aux idées de Fontes et la question tomba dans l'oubli.

Puis, en 1914, MM. Bezançon et Philibert, plus tard M. Vandremmer, obtinrent, nous l'avons vu dans le précédent chapitre, des formes variées de microbe et après avoir expérimenté ces formes nouvellement connues, M. Vandremmer conclut (1) : « Les cultures involuées obtenues après filtration produisent des indurations locales lorsqu'on les inocule sous la peau du cobaye. Ces indurations se développent en huit jours environ et disparaissent en trois semaines. Elles ne déterminent pas de tuberculose généralisée chez l'animal.

« Parfois, 3 ou 4 mois après l'infection, on trouve, chez quelques-uns des animaux d'expérience, un

1. Vandremmer, *Paris Médical*, janv. 1924, n° 1, p. 30.

ganglion inguinal ou sous-maxillaire en voie de ramollissement. L'ensemencement du pus caséux renfermé dans ce ganglion, fait sur Petroff ou sur pomme de terre glycinée, donne naissance à des cultures discrètes qui se développent en six semaines ou deux mois.

« Ces cultures sont formées de granules libres ou disposés en chaînettes à trois ou quatre éléments. Ces granules sont acido-résistants. Ils semblent être séparés en deux demi-cercles par un axe intermédiaire. Après une série de repiquages sur Pétroff ou sur pomme de terre glycinée, *ils récupèrent la forme du bacille de Koch acido-résistant habituel.* »

En avril 1923, M. Valtis entreprend une série d'expériences analogues dans le laboratoire de M. Calmette. Il inocule successivement à des cobayes le filtrat de crachats tuberculeux autolysés, celui du pus d'un ganglion mésentérique caséux prélevé sur un singe mort de tuberculose.

Puis c'est une succession de travaux importants qui apportent un appoint démonstratif aux travaux antérieurs. Et tous d'aboutir aux mêmes constatations :

« En inoculant sous la peau ou dans le péritoine d'un cobaye adulte, 1 à 5 cmc. d'un filtrat tuberculeux, on obtient suivant les cas trois formes anatomiques et évolutives de la maladie expérimentale.

« Elles ont un caractère commun, l'absence de chancre d'inoculation et de ganglions satellites.

« Une première forme de l'infection du cobaye,

d'ailleurs rare (4 %) tue l'animal en trois à quatre mois avec des lésions caséuses nodulaires, discrètes, à bacille acido-résistant...

« Dans une seconde forme, le filtrat amène la mort de l'animal en trois à quatre mois également. Le sujet meurt cachectique, presque squelettique ; on trouve dans ses ganglions et spécialement dans le groupe trachéo-bronchique, hypertrophié, des bacilles acido-résistants typiques en petit nombre, sans altération anatomique d'allure tuberculeuse. Ces cas sont plus fréquents, environ 61 %...

« Frappés du nombre important de nos cobayes inoculés avec des filtrats ne présentant aucun trouble de la santé en dehors d'un fléchissement temporaire et inconstant du poids après l'inoculation (45 %) en présence de la survie indéfinie de ces sujets en parfait état physiologique et de l'absence de bacilles dans les ganglions d'aspects normaux, nous avons eu l'idée de soumettre ces animaux au contrôle de la tuberculine, et c'est ce qui nous a permis de décrire la troisième forme de l'infection du cobaye par le filtrat, que nous avons appelée la forme labile, éphémère, spontanément curable. En effet les animaux, inoculés dans ce troisième cas, ne présentent que des réactions temporaires à la tuberculine (1) ».

A cet élément invisible, qui passe à travers les filtres, et détermine une tuberculose atypique, on

1. Arloing et Dufourt, *Concours médical*, 2 septembre 1928.

a donné le nom d'ultra-virus ou de virus filtrant. Nous verrons plus loin ce qu'il faut retenir de ce nom, nous l'emploierons faute de mieux et parce qu'il est pratique.

Si l'on réinocule au cobaye les ganglions bacillifères d'un sujet infecté par le virus filtrant, ces bacilles issus des éléments filtrables, ne donnent, ainsi que M. Valtis y insiste, ni chancre d'inoculation ni tuberculose type Villemin, mais reproduisent les formes anatomiques dues à l'élément filtrant que nous avons décrites.

Cependant des passages réitérés sur l'animal, ont montré fréquemment une exaltation appréciable de la virulence avec retour à la forme type Villemin.

Ces travaux permettent des constatations très suggestives. Une première application pratique en fut faite par MM. Calmette et Valtis qui, prélevant des organes non malades sur des fœtus ou morts-nés de mères tuberculeuses, les injectèrent sans filtration préalable à des cobayes, lesquels présentèrent une tuberculose atypique. Ces organes, dans lesquels, naturellement, on n'avait constaté aucun élément tuberculeux, contenaient donc un élément comparable à celui qu'on appelait le virus filtrant. C'était prouver l'hérédité de la tuberculose, renversant les principes admis.

Une application beaucoup plus intéressante des mêmes travaux fut faite par M. Paiseau. Le premier en 1926 il pensa que les éléments filtrables du bacille tuberculeux étaient susceptibles de jouer un

rôle en pathologie humaine. Injectant le liquide articulaire d'un purpura rhumatoïde, à un cobaye, il constata sur ce dernier une tuberculose atypique se traduisant par des adénites multiples contenant des bacilles de Koch à l'exclusion de toute autre lésion viscérale.

De nombreux cas furent observés depuis et un de ses élèves, M. Victor Oumansky, dans une thèse faite en même temps sous la direction de M. le Professeur Bezançon, montra tout l'intérêt de ces formes purement ganglionnaires dans le diagnostic de la tuberculose, et en définit exactement les caractères. Nous allons résumer les caractéristiques de cette tuberculose expérimentale, en nous inspirant beaucoup de la thèse de M. Oumansky. Nous verrons ensuite quelles conclusions on peut en tirer.

Le titre de cette thèse : Adénites bacillifères curables, unique manifestation de la tuberculose expérimentale du cobaye, nous permet quelques constatations : Premièrement, c'est une maladie *curable*, ce qui implique une première règle : faire l'inoculation à plusieurs cobayes pour pouvoir en sacrifier à des périodes données et conserver un témoin dont la survie prolongée éliminera la possibilité d'une forme type Villemin retardée. Deuxièmement, l'unique manifestation en est une adénite bacillifère. Les recherches seront donc orientées vers les ganglions. A cet effet, il nous faut savoir : 1° quels sont les ganglions atteints ; 2° quelles lésions ils peuvent présenter ?

Les ganglions les plus souvent atteints sont les ganglions inguinaux tributaires du territoire cutané où l'inoculation a été pratiquée. On perçoit cet envahissement du groupe inguinal soit pendant la vie de l'animal, soit à l'autopsie seulement (1). « Les résultats fournis par l'investigation de la région inguinale durant la vie ne concordent pas toujours avec les renseignements fournis par l'examen anatomique ; parfois ce dernier seul révèle une adénopathie insoupçonnée et cela bien que le volume des ganglions hypertrophiés puisse être assez notable, d'autres fois au contraire, l'autopsie ne montre plus trace d'une atteinte ganglionnaire que l'on croyait pouvoir affirmer avant d'avoir sacrifié l'animal.

« Cette contradiction apparente dans l'appréciation des modifications ganglionnaires par l'examen clinique et l'étude anatomique est d'un intérêt considérable ; elle s'explique aisément si l'on compare l'évolution des lésions chez plusieurs cobayes inoculés dans les mêmes conditions, avec un même produit pathologique mais sacrifiés à des époques différentes.

On voit alors que l'adénopathie, modérée au début, progresse un certain temps, puis ayant acquis un volume important reste stationnaire. Son évolution ultérieure peut dès lors se faire de diverses façons ; tantôt elle reste fixe et dans ces cas, lors-

qu'on sacrifie l'animal, on trouve des ganglions dont le volume correspond bien à ce que la palpation faisait prévoir, tantôt au contraire l'adénite va régresser progressivement, pouvant finir par disparaître complètement. »

Cette adénopathie peut donc disparaître. On s'explique ainsi la possibilité de ne plus trouver à l'autopsie une hypertrophie ganglionnaire qui a pu être indiscutable quelques semaines auparavant.

« Inversement, lorsque l'examen clinique ne permet pas de sentir le ganglion hypertrophié dans le creux inguinal, il ne faut pas conclure de façon absolue à l'intégrité du système ganglionnaire, car dans un certain nombre d'autopsies, nous avons pu constater que seul était atteint le groupe des ganglions inguinaux profonds, groupe difficilement palpable. »

Quelquefois, assez rarement à la vérité, ni la palpation durant la vie, ni l'infection anatomique la plus minutieuse ne permettent de trouver même une trace d'hypertrophie des ganglions inguinaux ; ces derniers semblent parfois, absolument respectés, à moins que leur atteinte soit trop discrète pour être décelée.

Comme nous l'avons déjà dit, la possibilité de de cette disparition de l'hypertrophie ganglionnaire impose la nécessité de sacrifier successivement l'un des cobayes inoculés. On fera l'autopsie du premier au bout de 5 semaines environ après l'inoculation. On peut ainsi constater l'intégrité des viscères, et

dépister une adénopathie profonde, passée inaperçue à la palpation.

Tous les groupes ganglionnaires peuvent être atteints, mais le plus souvent on constate l'envahissement des groupes lombaires et bronchiques, et accessoirement mésentériques.

Les ganglions peuvent présenter deux sortes de lésions et il est intéressant de noter que sur un même animal, s'ils peuvent présenter tous le même type pathologique, l'aspect peut aussi varier d'un ganglion à l'autre. On observe soit une hypertrophie diffuse simple, soit des lésions en suppuration.

Les premiers sont de volume très variable, d'aspect gris sale, jaunâtre, de consistance ferme, nettement augmentée. La coupe donne une tranche de section nette et plane, de même aspect que l'extérieur, et d'où peut suinter à la pression un peu de suc ganglionnaire.

Les ganglions suppurés sont en général plus gros et de consistance moins ferme que les précédents. On y trouve une zone de ramollissement plus ou moins grande contenant non du caséum comme on serait tenté de le croire mais du pus dans lequel on peut voir des éléments figurés alors qu'on n'en trouve jamais dans la substance caséuse.

À un stade plus avancé, une sclérose intense s'installe qui envahit les tissus et les remanie profondément.

L'examen macroscopique de ces ganglions ne permet en rien de reconnaître la nature tubercu-

leuse des lésions qu'ils présentent. Histologiquement même, les éléments giganti-cellulaires sont très rares, difficiles à déceler, leur absence est la règle, le plus souvent. C'est donc l'étude bactériologique qui importe le plus.

La recherche du bacille alcool et acido-résistant est difficile parfois. Si dans les formes suppurées on les trouve généralement en abondance, il faut souvent des recherches très longues pour dépister quelques rares éléments, au point que même lorsqu'on n'en trouve aucun, il n'est pas permis de nier leur présence. En général, c'est sous la forme typique qu'ils se présentent formant tantôt de minces éléments homogènes, tantôt des bâtonnets plus gros, irréguliers et granuleux.

Mais on peut voir aussi très souvent, à côté du bâtonnet typique, des granulations alcool et acido-résistantes, ou bien ce sont des bâtonnets de teinte violacée, paraissant avoir été incomplètement décolorés par l'acide et l'alcool, et s'être partiellement recolorés par le bleu qui sert à teinter le fond de la préparation.

Lorsqu'on fait l'intradermo-réaction à la tuberculine sur un cobaye, on obtient des résultats assez difficiles à interpréter. En effet après une période où la réaction est positive (généralement de la 6^e à la 8^e semaine qui suit l'inoculation) on peut la voir négative chez des animaux où elle s'était pourtant montrée de façon indiscutable, alors même que l'examen bactériologique permet d'affirmer la pré-

sence de bacilles tuberculeux vivants dans leur organisme.

Il est intéressant d'opposer ces constatations bactériologiques et réactionnelles aux résultats que donnent les réinoculations en série. Celles-ci présentent un intérêt capital pour confirmer un diagnostic de tuberculose encore douteux après un premier passage. En effet dans un certain nombre de cas, les ganglions reportés sur une nouvelle série de cobayes leur donnent une tuberculose généralisée type Villemin avec chancre d'inoculation (inconstant d'ailleurs) atteinte de tous les viscères et caséification des ganglions correspondants. Bien que pendant ce temps, les animaux de la première série, non sacrifiés, puissent continuer à vivre et leur lésion à régresser. Ce retour à la forme typique, MM. Paiseau et Oumansky l'ont obtenu parfois dès le deuxième passage. Dans d'autres cas, qui d'ailleurs paraissent plus nombreux, et dont un des plus remarquables est celui observé par MM. Durand, Kourilsky et Benda, ce n'est qu'après plusieurs passages chez l'animal (au quatrième seulement dans le cas précipité) que l'on retrouve les lésions de la tuberculose typique.

Les séries intermédiaires donnaient un deuxième type d'éventualités, celui qu'on rencontre le plus souvent. C'est une tuberculose ganglionnaire exactement semblable à celle obtenue chez les animaux de première série.

Ou bien les animaux meurent de cachexie sans

lésions viscérales, et avec des lésions ganglionnaires minimales.

Une réinoculation faite avec un ganglion sur un troisième groupe de cobayes peut alors nous montrer ;

Soit un retour à la tuberculose expérimentale typique (Villemin) ;

Soit une autre forme ganglionnaire ;

Soit, même après plusieurs passages, *aucune réaction* à l'inoculation ;

Soit un état de cachexie avec lésions minimales uniquement ganglionnaires — ou même sans aucune lésion visible, malgré plusieurs inoculations — et la mort survient alors en quelques jours ou en quelques mois par une sorte d'intoxication, avec ou sans cachexie.

On conçoit aisément, par ce qui précède, l'intérêt capital des tuberculoses atypiques du cobaye. Nous avons insisté à dessein. Mais, remarquons-le, si leur étude éclaire de nombreux problèmes, elle ne nous explique pas tout ; les formes cachectiques ou toxiques, n'ont aucun caractère qui permette d'affirmer leur nature tuberculeuse. Comment expliquer et interpréter ces constatations, nous allons le voir plus loin.

V

QUELQUES CONSTATATIONS CLINIQUES

L'inoculation au cobaye, telle que nous venons de l'étudier, peut donc donner des résultats qui ouvrent des horizons nouveaux, puisqu'elle permet d'affirmer la présence de la tuberculose là où le bacille de Koch reste introuvable. On appliqua ces données à la clinique, des recherches furent entreprises et continuent tous les jours — car la question est loin d'être résolue — empruntant deux voies un peu différentes : d'un part, il s'agit de prouver la nature tuberculeuse de lésions ou de maladies qui s'avèrent comme telles à l'examen clinique mais chez lesquelles on ne peut trouver de bacilles ; d'autre part, on utilisa cette méthode d'expérimentation sur des pneumopathies qui jusqu'à présent avaient été classées dans une catégorie tout à fait différente de la tuberculose, et on découvrit ainsi que certaines de ces affections étaient, au moins partiellement, d'origine tuberculeuse. MM. Sergent et Kourilsky, ont ainsi publié l'observation d'un malade atteint de crises d'asthme qui devint ensuite porteur de bacilles de Koch. Voici le cas résumé :

M. G..., 21 ans, vient consulter le 30 décembre 1927 pour une série de crises asthmatiques très vio-

lentes. L'hérédité dite arthritique est chez lui manifeste mais on ne retrouve aucun asthmatique dans sa famille. Toute son enfance fut dominée au contraire par cet asthme invétéré. Des bronchites se succèdent, réveillant les crises d'asthme qui sont de plus en plus violentes. Les séjours climatiques les plus variés sont proposés et essayés avec des résultats d'une inconstance désespérante. Les réactions nerveuses générales sont désordonnées sur tous les plans : inquiétude morale, angoisse irraisonnée, hyperexcitabilité génitale. Ajoutons à cela les manifestations cutanées qui accompagnent ou alternent habituellement avec cette variété d'asthme, l'urticaire fut fréquente, déclanchée par les causes les plus diverses : émotions (veilles d'examen) ou alimentation (ingestion d'œuf ou de raie). Mais on ne put noter aucune relation entre l'urticaire et l'asthme.

Un examen radioscopique ne montre rien en faveur d'une tuberculose. Une radiographie a montré de la « périlobulite » sans aucune densification parenchymateuse. L'examen de crachats ne donne aucun bacille.

Sur les signes cliniques (amaigrissement, fièvre presque continue, pâleur marquée), le malade est soigné comme un tuberculeux et envoyé dans le midi. Et pendant le voyage, une hémoptysie se produit, on constate alors des signes de condensation légère. Bref poussée de tuberculose pulmonaire qui s'est dissimulée sous le masque de crises d'asthme

lesquelles ont dès lors disparu. Mais aucun bacille n'est découvert dans les crachats et ce n'est qu'après plusieurs mois, pendant lesquels la poussée évolutive se déroulait lentement, que pour la première fois, on peut découvrir d'authentiques bacilles de Koch. Et cependant, avant le départ du malade pour le midi, puis au début de la poussée évolutive des crachats avaient été inoculés au cobaye avant et après filtration.

Les 2 cobayes inoculés la première fois meurent en 25 et 28 jours. A l'autopsie, les lésions sont localisées aux ganglions qui sont hypertrophiés, caséeux, très riches en bacilles acido-résistants. Pas de chance d'inoculation. Une deuxième fois l'inoculation donne des résultats analogues. Au contraire, une inoculation faite avec des crachats bacillifères, détermine une tuberculose type Villemin avec chancre d'inoculation et lésions viscérales.

La maladie, ultérieurement a évolué comme une tuberculose pulmonaire banale, qui fut améliorée par un pneumothorax. Aucune crise d'asthme depuis, si ce n'est une seule fois, une oppression assez vive et subite à la suite d'excès alimentaires. »

Il est intéressant de commenter cette observation. Elle apporte une première constatation, c'est la nature indiscutable de cet asthme. Que la tuberculose se manifeste par une forme atypique ou typique, elle n'en est pas moins présente.

Quant à voir dans ces périodes d'abord abacillaires, puis bacillaires, une preuve en faveur de la

tuberculose fermée, comme le font MM. Sergent et Kourilsky, ce nous semble une conclusion un peu hâtive. Nous avons exposé plus haut les conceptions que l'étude histologique permettait d'en avoir. Si les premières inoculations aux cobayes avaient donné une forme typique de tuberculose, ce qui est dû en général au bacille acido-résistant, le cas serait plus troublant mais n'est-il pas plus simple de voir là une affection évoluant d'abord sous l'effet d'un élément filtrable, invisible, qui secondairement a donné lieu à la formation de bacilles. Un tel passage a été prouvé expérimentalement sur l'animal, pourquoi ne se produirait-il pas chez l'homme. Les inoculations après filtration en ont bien donnés qui ont été contraints de naître sur place puisque le filtre ne les aurait pas laissés passer.

Faut il conclure devant cette observation que tous les asthmes sont tuberculeux? On ne peut se permettre de le faire sans avoir appliqué la méthode à un grand nombre de malades atteints de ce mal. L'avenir nous dira le rôle que joue la tuberculose dans cette maladie déjà très complexe.

De même, dans toutes les scléroses pulmonaires, depuis cette fine périlobulite que présentait le malade précité jusqu'à la dilatation des bronches en passant par toutes les bronchites chroniques, il sera intéressant de voir comment la tuberculose, qui déjà a été reconnue par ce même moyen, domine l'étiologie de telles affections. Les études faites dans ce sens ne sont pas encore assez avancées pour en

tirer quelques principes, mais on peut déjà voir tout l'intérêt que présente ce rapprochement au point de vue thérapeutique et prophylactique.

La confirmation d'une tuberculose que la clinique reconnaît mais où la bacilloscopie reste négative, n'est pas moins intéressante. Nous avons exposé deux cas posant cette question. Les faits de ce genre ne sont d'ailleurs pas rares. MM. Borel, Broquet et Morenas (1) ont observé environ 80 cas de tuberculose de primo-infection chez des sujets neufs, tous sénégalais. Ils ne purent déceler le bacille de Koch que dans deux cas alors que tous présentaient cliniquement, radiologiquement et même à l'autopsie des signes indiscutables de tuberculose.

MM. Paiseau et Lambling (2) ont rapporté l'observation d'un sénégalais qui, présentant une tuberculose pulmonaire aiguë, dite de primo-infection, avec lésions broncho-pneumoniques caséeuses, n'a, pendant cinq mois, jamais présenté un bacille de Koch décelable ni par examen avec homogénéisation, ni par inoculation, dans une expectoration purulente, cependant abondante. Et pourtant, il avait un abcès cutané renfermant de nombreux bacilles acido-résistants. L'inoculation a pu à la période terminale dépister la présence de bacilles de Koch, mais les lésions présentées par le cobaye offrirent un certain nombre de particularités inté-

1. *Revue de la tuberculose*, 1920.

2. *Soc. Méd. des Hôp.*, 1923.

ressantes à noter. Des deux animaux inoculés, l'un a survécu indéfiniment, l'autre après 7 semaines d'inoculation, n'a présenté qu'une adénopathie inguinale discrète; une biopsie montra une caséification partielle avec de rares bacilles de Koch, et l'animal ne succomba avec des lésions généralisées que quatre mois plus tard.

Une autre fois MM. Paiseau et Lambling, n'ont pu trouver des bacilles dans l'expectoration d'un marocain porteur d'un volumineux foyer broncho-pneumonique avec nodules caséifiés que dans les jours précédant sa mort, alors que pendant les 7 semaines précédentes, aucune expectoration ne s'était montrée bacillifère (après homogénéisation).

Enfin l'observation de M. Paiseau et Mlle Boequer (1) est des plus caractéristiques : la malade en question est morte d'une tuberculose aiguë avec lésions multiples, pulmonaires et viscérales. L'examen des crachats durant la vie, la recherche du bacille de Koch à l'autopsie aussi bien du niveau d'un foyer broncho-pneumonique, largement ouvert dans les bronches, qu'au niveau des lésions viscérales, tout avait été négatif. Examens directs de crachats, examens après enrichissements répétés toutes les semaines, inoculation au cobaye, recherches de bacilles sur les coupes de viscères présentant des lésions tuberculeuses, tout devait montrer l'absence de bacille de Koch. Cependant les constatations

1. Soc. Méd. des Hôp., 1927.

d'autopsie ne permettent guère de douter du diagnostic : « Ces deux poumons sont farcis d'un semis de granulations, et à la partie moyenne du poumon gauche existe un foyer broncho-pneumonique avec zones caséeuses que l'examen histologique montre formé d'îlots de dimensions variables : les parois bronchiques effondrées sont plus ou moins oblitérées par la substance caséeuse, semée de nombreuses cellules géantes : ces îlots forment par place de larges placards qui rappellent la pneumonie caséeuse ».

Cherchant si les expectorations abacillaires de cette malade ne pourraient pas provoquer une tuberculose expérimentale atypique, des cobayes furent inoculés à deux reprises :

Le premier cobaye, est inoculé le 22 mai. Au point d'inoculation, un abcès local se forme, qui laisse écouler un pus ne contenant aucun acido-résistant, et cicatrise spontanément. Cependant le cobaye meurt le 19 juillet près de deux mois après l'inoculation. A l'autopsie, pratiquée par MM. Nègre et Boquet, aucune lésion viscérale ni ganglionnaire.

Un second cobaye, inoculé le 19 juin, meurt le 27 juillet. L'autopsie faite dans les mêmes conditions, montre l'absence de toutes lésions au point d'inoculation comme au niveau des viscères. Aucun bacille n'est trouvé dans les ganglions inguinaux et trachéo-bronchiques.

M. V. Oumansky, relate dans sa thèse, l'obser-

vation d'une malade hospitalisée dans le service de M. le professeur Bezançon, qui présente cliniquement avec l'appui de la radiologie, des antécédents de pleurésies, et un épisode aigu de condensation pulmonaire bilatéral, sans aucun bacille dans les crachats. Un cobaye est inoculé en décembre 1928. Quatre mois après, on sent dans l'aîne droite un ganglion ayant les dimensions d'une petite noisette, avec à ses côtés deux petits ganglions en grain de plomb. Un mois plus tard, cette adénopathie entre en voie de régression. On sacrifie alors l'animal, et on trouve une importante hypertrophie des ganglions inguinaux droits, qui sont durs, fermes et gris. Des frottis montrent à leur niveau la présence de rares bacilles acido-résistants. En outre, très notable hypertrophie des ganglions lombaires, rien aux groupes bronchiques.

Nos observations se rapprochent tout à fait de ces deux dernières. Il est regrettable que nous n'ayions pu faire d'inoculation au cobaye avec les crachats de la malade que nous avons observé dans le service de M. le professeur Beauchant, les circonstances matérielles ne nous l'ont pas permis. Il est permis de conclure cependant que nous nous trouvions là en présence d'une tuberculose à microbe atypique.

L'inoculation au cobaye peut donc, contrairement à ce qu'on pouvait penser en présence de premiers résultats négatifs, donner la preuve d'une

origine tuberculeuse, mais ne la donner que par la production de lésions uniquement ganglionnaires. On peut alors, rétrospectivement, interpréter les résultats des inoculations qui semblent absolument négatives et « on est en droit de se demander si dans l'observation de M. Paiseau et Mlle Bøguer, l'abcès présenté par le cobaye, au point d'inoculation n'était pas le témoin de cette affection atypique. On se souviendra en effet que nous avons pu observer des adénites suppurées complètement abacillaires dont la réinoculation seule démontrait la nature tuberculeuse, ces suppurations abandonnées à elles-mêmes guérissent spontanément.

« De plus, il est un point qui mérite d'être signalé : dans cette même observation de M. Paiseau et Mlle Bøguer, ces animaux succombent après deux mois de survie dans un état de cachexie extrême, sans lésions viscérales ni ganglionnaires. Or nous avons vu que dans certains cas le passage successif de cobaye à cobaye ne déterminait plus, après un certain nombre de générations, de lésions ganglionnaires non plus que d'atteinte viscérale, mais tuait les animaux dans des délais très courts sans que l'on pu découvrir de lésion quelconque. Ces deux faits méritent d'être rapprochés « paraissent susceptibles d'établir l'existence d'une forme spéciale, la forme cachectisante de l'infection tuberculeuse du cobaye (1) ».

1. Voir Oumansky, Thèse, 1930.

Nous avons trop insisté sur l'extraordinaire quantité d'aspects sous lesquels se présente la tuberculose et son microbe, nous sommes trop persuadé de ce polymorphisme pour ne pas penser que l'hypothèse de M. Oumansky est des plus vraisemblables, tout au moins des plus logiques.

VI

ESSAIS PATHOGÉNIQUES

La tuberculose expérimentale du cobaye dans ses formes atypiques, a soulevé, à côté du point de vue pratique que nous venons d'étudier, un problème plus théorique, qui a son importance. C'est ce qui concerne toutes les hypothèses pathogéniques que l'on a formulées pour expliquer ces notions nouvelles.

Il y a quelques années, alors qu'on croyait que le bâtonnet acido et alcool-résistant résumait toutes les formes de microbe virulent, les résultats anormaux que l'on constatait parfois (tuberculose expérimentale type Villemin retardée, tuberculose panci-bacillaire, etc.) étaient expliqués par des détails cliniques ou histologiques (tuberculose fermée, grand ou petit nombre de bacilles).

Lorsque Fontes a découvert quelques grains acido-résistants sur le cobaye inoculé de filtrat, il a cru à la virulence de ces grains et à leur passage à travers les filtres de porcelaine. A la suite des travaux de MM. Calmette et Valtis, Arloing et Dufourt, Durand, Kourilsky et Benda, l'absence même de ces grains était prouvée dans les filtrats, force était d'admettre l'existence de cet autre élément, l'ultra-

virus. Et si l'on veut bien se souvenir que, nous l'avons rapporté plus haut, on voit le bacille prendre toutes les dimensions, jusqu'aux granulations de plus en plus fines atteignant la limite de la visibilité, il est très logique d'admettre l'existence d'un élément assez petit pour ne pouvoir être vu, et passer à travers la porcelaine. Très logique aussi d'admettre que ce virus ait des caractères suffisamment spéciaux pour produire des lésions spéciales. Les tuberculoses atypiques obtenues avec des filtrats semblent bien le prouver. On ne peut dès lors s'empêcher d'admettre qu'un produit non filtré qui provoque les mêmes lésions que le filtrat, et ne contient pas de bacille visible, est infecté par ce même virus filtrant.

Mais, où les hypothèses ne se confirment par aucun fait scientifique, c'est lorsqu'on cherche à définir le rôle que joue cet élément en pathologie. Voici comment M. Calmette résumant son opinion pense à la « nécessité de distinguer désormais, à la lumière des faits nouveaux :

« 1^o Un groupe de maladies généralement *aiguës*, déterminées par l'ultra-virus, caractérisées par l'absence ou la rareté des formes normales acido-résistantes du bacille de Koch ;

« 2^o Un autre groupe de maladies à allure généralement *chroniques*, qui représentent la phase terminale d'une infection réalisée d'abord par l'ultra-virus, puis par les bacilles acido-résistants qui en dérivent, soit une infection réalisée d'emblée par la

pénétration directe des bacilles de Koch dans l'organisme.

« Seul ce second groupe doit comprendre les différentes formes ou localisations de *bacilliose* vraie, dans lesquelles on trouve des cellules géantes et des nodules tuberculeux contenant des bacilles de Koch plus ou moins virulents et réinoculables en série aux animaux sensibles.

« Dans le premier groupe de maladies dues aux éléments virulents filtrables qui constituent notre *ultra-virus* qui ne sont pas d'emblée tuberculigènes, prendront place sans doute, ainsi que le pensent actuellement Darier, Paisseau, E. Sergent, P. Ravaut, Léon Bernard, un grand nombre de ces manifestations pathologiques dont la nature tuberculeuse, soupçonnée par les cliniciens, n'avait pas encore pu être démontrée, et que nous savons liées maintenant à la présence de l'*ultra-virus* : épanchements pleuraux, péricardiques, péritonéaux, articulaires, méningés; hydrocèle, érythème noueux... certaines septicémies... auxquelles Landouzy avait donné le nom de *typho-bacilliose*; enfin la granulie... »

« Il faut admettre désormais, comme l'avait senti depuis longtemps Baumgarten, et plus récemment E. Sergent, l'existence d'une « étape prébacillaire virulente » précédant les localisations tuberculeuses. Celles-ci ne sont, en réalité que l'aboutissant d'une infection générale lymphatique ou sanguine réalisée soit par l'*ultra-virus*, soit par les

formes d'abord granuliques, puis bacillaires qui en dérivent. » (1)

A cette conception M. le Professeur E. Sergent, MM. Henry Durand, R. Kourilsky et Benda répondent (2) :

« Cette systématisation ne nous paraît pas répondre à l'exacte compréhension des faits cliniques, et elle nous semble passible de graves objections ». Critiquant le terme de « granulémie prébacillaire » choisi par M. Calmette pour définir ces états dans lesquels les bacilles acido-résistants paraissent extrêmement rares ou absents et l'ultra-virus paraît jouer le principal rôle, ils ajoutent : « Isoler un état prébacillaire — dû à l'ultra-virus — implique au même moment l'existence du virus dans l'organisme. Or la constatation du virus dans un exsudat chez l'homme, exclut sans aucun prétexte, la présence de formes bacillaires. Isoler la granulie comme un état de transition entre la bacilliose et la granulémie prébacillaire, sous le prétexte qu'on y décèle à la fois le bacille et surtout le virus, est également inadmissible. Nos recherches personnelles, maintenant nombreuses, nous ont montré que cette coexistence est extrêmement fréquente... »

« Toute classification fondée sur la dualité du virus et du bacille est, à l'heure actuelle prématurée. Ce que la recherche du virus a apporté de nou-

1. Calmette, *Presse médicale*, mars 1930.

2. E. Sergent, Durand, Kourilsky et Benda, *Presse Médicale*, juillet 1930.

veau à la clinique, ce n'est pas une pathologie spéciale à lui, dont la description précise est encore prématurée, c'est la démonstration d'un fait en lui-même essentiel qui est le suivant :

« On peut dès maintenant, hardiment considérer comme d'authentiques tuberculoses — au sens infectieux du mot — des états dont on soupçonnait certes la relation avec la maladie mais qui étaient conçus comme préparatoires, alors qu'ils la traduisent déjà. »

« C'est l'ensemble de ces états qui constitue ce que, en 1928, pour la première fois, depuis Baumgarten, nous avons été amenés à décrire sous le nom de « période anti-bacillaire » virulente et qui revient au jour sous le nom de « état pré-bacillaire ».

Et M. Sergent cite de nombreux cas ayant évolué en deux périodes une première avec expectoration virulente non bacillifère, une seconde avec expectoration bacillifère.

Mais faut-il attribuer au virus seul, la responsabilité de cette phase de la maladie. Evidemment non puisqu'on ne peut affirmer qu'en même temps il n'y a pas des bacilles nouvellement formés, ou qu'il n'existe pas un foyer bacillaire ancien ce qui s'est vu. C'est pourquoi, scientifiquement parlant : « Il ne faut pas vouloir retrouver à toute force une sténotypie expérimentale dans la tuberculose humaine et chercher une scission radicale entre l'évolution virulente et l'évolution bacillaire. Ce n'est ni en fonction du virus seul, ni en fonction

du bacille seul, qu'il faut étudier la tuberculose humaine, mais en fonction d'un agent infectieux polymorphe, qui peut exister sous des états différents, dont deux au moins sont connus chez l'homme : le virus filtrant et les formes acido-résistantes ».

Evidemment, mais, on pourrait nous dire : pourquoi, alors, certaines tuberculoses, comme les observations citées, comme les tuberculoses de primo-infections évoluent-elles précisément sans bacille apparent et avec une virulence particulière. Et nous touchons là une question encore plus obscure, la virulence du microbe de la tuberculose.

Nous connaissons le bâtonnet alcool·et acido-résistant qui réalise une forme relativement stable au point de vue morphologique et virulence. Faisons abstraction un instant des formes extrêmement variées qu'il peut prendre, nous l'avons vu et considérons-le seulement sous cette forme de bacille. Ce bacille, qui pris sur une culture et inoculé au cobaye va déterminer une tuberculose type Villemin, n'est-il pas surprenant s'il est pris au contraire dans un ganglion de cobaye inoculé avec un filtrat, de le voir sous la même forme, se colorant de même façon déterminer une tuberculose atypique. La présence d'un élément filtrant n'est pas uniquement en cause, puisque en cette même présence, on le voit recouvrer, pas toujours d'ailleurs, une virulence première. N'est-il pas en contact de ce virus dans les formes les plus banales de tuberculose pulmonaire. Dans toutes les cultures on les

retrouve ensemble. Pourquoi si on veut faire cultiver le bacille venant d'une tuberculose atypique, ne pousse-t-il sur aucun des milieux usuels ?

D'autre part, le virus filtrant qui semble agir seul dans certaines de ces tuberculoses (cas de MM. Paisseau et Lambling, de M. Paisseau et Mlle Boegner) se montre alors particulièrement virulent. Au contraire, inoculé au cobaye, il donne une adénite curable, ou bien va le tuer en quelques jours sans laisser aucune lésion visible. Et on a bien prouvé que le rôle du terrain n'intervenait pas, entièrement tout au moins.

Pourquoi, plus généralement, ce microbe qui va déterminer chez l'homme une méningite mortelle, se localise-t-il dans les ganglions d'un cobaye, pourquoi donne-t-il une granulie à un malade, une pneumonie caséuse à l'autre.

Autant de questions auxquelles on ne peut répondre. Aussi nous ne sommes pas éloigné de croire que, dans ce virus, qui en réalité est, peut-être un élément très complexe, dans le bacille, dans chaque forme que prend l'agent de la tuberculose, il existe un autre élément que nous ne percevons pas et qui par sa présence ou sa quantité, règle le pouvoir pathogène ou le tactisme aussi incompréhensible de ses représentants actuellement connus. Peut-être au contraire est-ce dans le terrain sur lequel il se développe que nous trouverons l'élément explicatif de ces variations.

Ce n'est qu'une hypothèse, certes plus intuitive

que rationnelle et, de ce fait, très téméraire. Nous nous empressons de l'oublier, pour rester dans le domaine de nos connaissances actuelles et admettre comme l'a écrit M. le Professeur Bezançon : que le virus tuberculeux est tantôt visible, tantôt invisible, tantôt cultivable, tantôt incultivable. capable, tantôt de tuer les animaux en quelques semaines, tantôt au contraire, susceptible de ne déterminer que des lésions passagères et curables sans préjuger des causes qui expliquent de telles différences.

VII

CONCLUSIONS PRATIQUES

Nous venons d'étudier successivement les différentes méthodes que le laboratoire met à notre disposition pour faire un diagnostic de tuberculose et nous nous sommes efforcés de montrer que depuis le moment où Balmer et Fraentzel disaient que « si l'on ne trouve pas de bacilles dans les crachats il n'y a pas de tuberculose pulmonaire » le diagnostic d'une pneumopathie à expectoration non bacillifère se présente sous un jour singulièrement plus complexe. On a pu remarquer l'évolution subie par ces méthodes d'examen : la bacilloscopie, après avoir été la seule en cause, cédant la place peu à peu aux méthodes expérimentales à tel point qu'un résultat négatif ne prouve plus rien s'il est contredit par la clinique ; la tuberculose expérimentale type Villemin se montrant à son tour insuffisante et complétée par la recherche des formes atypiques, dont les variétés ne semblent pas encore toutes bien définies, ni même connues.

Mais n'oublions pas que, si théoriquement, l'inoculation au cobaye est la méthode qui laisse un minimum d'incertitudes, au point de vue pratique

la question est tout autre. En clinique, il faut poser rapidement un diagnostic, comment dès lors s'attacher uniquement à une méthode qui fait attendre ses résultats pendant des mois. Et c'est pourquoi nous avons assez longuement insisté sur la valeur relative mais indiscutable de la bacilloscopie qui doit rester la méthode de choix parce qu'elle est rapide. Ayons donc toujours présents à la mémoire les quelques principes que pose son application :

— Répéter souvent, très souvent les examens.

— Saisir l'occasion de certaines événements qui conditionnent des décharges bacillaires (poussées fébriles, hémoptysies, périodes menstruelles). Que ces examens consistent en un examen direct d'abord et s'il est négatif examen après enrichissement.

Si les résultats sont négatifs, nous avons vu quelle valeur il faut leur accorder. C'est alors qu'on fera l'inoculation au cobaye.

Pour interpréter les résultats obtenus, nous ne pouvons faire mieux que de répéter ce que MM. Paisseau et Oumanski écrivaient dans un article tout récent : « On voit qu'un certain nombre d'éventualités peuvent être réalisées :

1° Lorsque les animaux succombent, à partir de la cinquième semaine en général, avec des lésions de tuberculose typique localisée aux ganglions et aux viscères, rate, foie, poumons, il s'agit de tuberculose type Villemin. Lorsque la présence de

bacilles acido-résistants a été vérifiée au niveau de ces lésions, ces résultats ne prêtent à aucune discussion.

2^o Lorsque les animaux succombent sans présenter de lésions manifestes, il convient *de ne plus considérer ces faits comme négatifs*, mais de vérifier avec soin l'état du système lymphatique ; si celui-ci est absolument indemne, le résultat de l'inoculation peut être considéré comme négatif. Si l'on retrouve de simples tuméfactions ganglionnaires, on devra y rechercher longuement et minutieusement la présence de bacilles acido-résistants. Lorsque cette recherche ne donne pas de résultats, ou pourra également considérer le résultat comme négatif ; si *toutefois* les ganglions sont manifestement hypertrophiés (surtout les ganglions lombaires et trachéo-bronchiques) et si l'on désire éliminer formellement toute intervention d'un bacille tuberculeux dans les lésions inoculées, on pourra procéder à des réinoculations qui fournissent parfois, comme nous avons eu l'occasion de le constater, des résultats positifs aux passages suivants, même lorsque les frottis ganglionnaires ayant été minutieusement examinés, on n'avait pu découvrir de bacille de Koch.

Lorsqu'on a trouvé sur les frottis des bacilles acido-résistants nets, quoiqu'en petit nombre, le résultat est positif, mais il convient de déterminer s'il s'agit d'une tuberculose à évolution retardée par

injection de produits très pauvres en bacilles ou d'une tuberculose expérimentale réellement atypique.

Pour éliminer toute possibilité de tuberculose pauci-bacillaire à évolution retardée, il convient de se fonder sur ce fait que l'inoculation d'un petit nombre d'unités bacillaires virulentes peut provoquer des tuberculoses expérimentales, qui, sans chancre d'inoculation, peuvent ne se généraliser aux viscères que très tardivement et ne tuer l'animal qu'au bout de 5 à 6 mois avec les lésions de la tuberculose typique. *Il est donc indispensable de conserver pendant ces délais un animal témoin au premier ou à la rigueur au second passage.*

Cette condition ayant été réalisée, pour compléter la démonstration d'une tuberculose strictement atypique, il convient de réinoculer le produit de broyage des ganglions bacillifères à 3 ou 4 séries successives d'animaux auxquels elle devra se transmettre avec les mêmes caractères, tout au moins jusqu'au troisième passage car il est établi que la tuberculose atypique, provoquée par les filtrats peut faire retour à la tuberculose banale à partir du quatrième et parfois du troisième passage. Il est également admis que ces tuberculoses atypiques guérissent spontanément et que les bacilles hébergés dans les ganglions lymphatiques peuvent être résorbés et disparaître, aussi est-il nécessaire de procéder aux réinoculations avec les ganglions d'animaux sacrifiés entre la quatrième et la sixième

semaine de leur infection expérimentale pour obtenir des réinoculations positives.

Ce n'est que dans ces conditions qu'on sera autorisé à affirmer qu'il s'agit bien d'une tuberculose atypique vraie et non d'une tuberculose pauci-bacillaire.

3° On peut se trouver en présence de volumineuses adénopathies, parfois même d'abcès ganglionnaires renfermant des bacilles en très grand nombre et d'apparence caséiforme ; malgré ces apparences on ne concluera pas nécessairement à l'existence d'une tuberculose banale à développement retardé et saisie au stade ganglionnaire, avant le développement des lésions viscérales, *si on assiste chez les animaux dont la survie se prolonge, à la régression des adénopathies*, s'ils atteignent le sixième mois de leur inoculation sans localisations viscérales, si les réinoculations en série reproduisent le même type de tuberculose. On concluera qu'il s'agit de la forme ganglionnaire curable hypertrophique et suppurée de la tuberculose du cobaye qui témoigne d'une infection de virulence modifiée, nettement distincte de la tuberculose banale mais dont les relations avec la tuberculose atypique stricte restent à déterminer.

4° Dans certains cas, il est impossible au cours d'une expérience de conserver des animaux témoins assez longtemps pour éliminer avec certitude la possibilité d'une tuberculose banale à évolution

lente au cours de plusieurs passages en série. Même si l'on obtient à chacun de ces passages une tuberculose atypique, mais tuant en quelques mois, ces réinoculations successives peuvent permettre de dépister une infection à bacilles acido-résistants qui auraient échappé aux autres procédés d'inoculation, mais ne permettent nullement d'affirmer qu'il s'agit d'une tuberculose atypique.

5° Dans certains cas, au cours de ces tuberculoses atypiques ou ganglionnaires, on peut constater au niveau de divers organes, toujours à l'exclusion du foie et de la rate, des lésions scléreuses ou inflammatoires : médiastinite, symphyses pleuro-péricardites, broncho-pneumonie, péricardites, au niveau desquelles il est possible de constater la présence de bacilles acido-résistants.

Les relations de ces localisations inflammatoires avec l'infection tuberculeuse restent à déterminer.

CONCLUSIONS

C'est à propos des observations personnelles exposées plus haut que nous avons étudié ici, le plus impartialement possible, les problèmes soulevés par ces formes particulières de tuberculoses évoluant sans bacilles de Koch décelables dans les crachats. Quelles solutions apportent nos connaissances actuelles, nous allons le résumer.

Dans ces deux cas, le diagnostic de tuberculose a pu être affirmé : pour le premier par la coïncidence des signes cliniques, radiologiques et des constatations d'autopsie ; pour le second un cobaye inoculé avec un produit expectoré a présenté une tuberculose type Villemin. Et dans ces deux cas, tous les examens restèrent négatifs. On ne peut guère incriminer une faute de technique, les examens furent très fréquents (8 fois en 23 jours dans un cas), et faits avec tout le soin nécessaire.

C'est donc bien des tuberculoses sans bacilles décelables, qui évoluent d'une façon particulièrement grave. Et c'est cette virulence qui en fait toute la rareté ; qu'une tuberculose évoluant à bas bruit, ou prise au début ou à la période de guérison, ne donne pas de bacilles, notion banale. Mais une forme

qui provoque les lésions graves constatées, sans qu'on puisse y trouver de bacilles, voilà une opposition entre le laboratoire et la clinique, qui est manifestement atypique.

Sommes-nous en présence d'une tuberculose pauci bacillaire ? cas où l'on admet que les bacilles sont très rares et que seule l'inoculation au cobaye permet de les dépister, le fait n'est pas moins anormal.

Une autre hypothèse : les bacilles ne seraient-ils pas restés dans le poumon ? aurait-on affaire à une tuberculose fermée ? nous avons vu ce qu'il fallait en penser en général et dans ces cas particuliers, l'autopsie a montré des lésions largement ouvertes dans les bronches. En outre des prélèvements faits sur ces lésions n'ont pas plus montré de bacilles de Koch que dans les crachats. On ne peut donc guère retenir cette hypothèse.

Il faut alors se demander si le microbe en cause n'a pas pris une forme spéciale. Nous n'ignorons pas son polymorphisme extraordinaire. Mais rien ne nous permet d'opter pour une forme en particulier : aucun élément acido-résistant n'a été trouvé dans ces expectorations d'une part ; est-on d'autre part en présence d'une forme filtrable ? Rien ne permet de l'affirmer non plus puisque l'inoculation au cobaye n'a donné qu'une tuberculose type Villemin et non la forme ganglionnaire qui semble caractéristique du virus filtrant.

En résumé, nous sommes bien en présence d'une

affection tuberculeuse mais présentant une allure spéciale et nous sommes trop habitués à la grande variété des aspects sous lesquels se présente la tuberculose pour nous en étonner outre mesure ; gardons-nous d'essayer une systématisation trop hâtive qui déformerait la réalité.

Cependant une hypothèse nous est suggérée par le rapprochement déjà souvent fait entre la tuberculose et la syphilis. « Le parallélisme en est particulièrement frappant puisqu'on retrouve là aussi la transmission héréditaire avec ses manifestations infectieuses et dystrophiques ; l'infection exogène avec ou sans chancre d'inoculation, les périodes latentes, les réveils tardifs de la syphilis tertiaire, l'absence si remarquable des tréponèmes dans nombre de ces lésions scléreuses ou gommeuses tardives, et même d'après Levaditi, la présence d'un ultra-virus » (1). Et ne sait-on pas que dans les gangrènes pulmonaires d'origine syphilitique, on ne trouve de spirochètes que dans les crachats qui viennent d'être expectorés ? Ils disparaissent très vite, lysés par les crachats.

En outre dans les coupes d'autopsie, au centre de la zone gangrénée on ne trouve pas de spirochètes, ils siègent à la périphérie, non dans la partie expectorée, mais dans la paroi.

Pourquoi dans certaines circonstances le bacille de Koch ne pourrait-il pas être ainsi détruit sur

1 F. Sergent, Durand, Kourilsky et Benda. *Presse médicale*, juillet 1930.

place, ce qui expliquerait son absence dans les crachats ?

Au contraire peut-on rapprocher ces anomalies d'un phénomène de Koch et dire, au titre d'une hypothèse toute gratuite, que l'élimination du bacille de Koch est une réaction d'allergie, à laquelle s'oppose l'anergie d'autres sujets, sujets neufs en général, incapables d'expulser leurs bacilles ?

Autant d'hypothèses, autant de sources d'erreurs. Ne les retenons qu'à bon escient et contentons-nous d'appliquer des principes vraiment scientifiques. Si nous ne pouvons tout expliquer, nous pouvons déjà dépister la tuberculose mieux que jamais, c'est d'un intérêt thérapeutique et prophylactique énorme ; laissons aux recherches poursuivies quotidiennement le soin et le temps de nous apporter des solutions complémentaires.

Vu : le Président de la thèse,
BEZANÇON.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Arloing (M. M.) et Dufourt.* — De l'infection tuberculeuse expérimentale (type Villemin) à l'infection par le virus tuberculeux filtrant (Concours Médical, 2 sept. 1928).
- Bernard (L.).* — La valeur des méthodes de recherche du B. K. dans les expectorations (Revue de la tuberculose, 1923).
- Conception actuelle de la tuberculose humaine (Presse Médicale, avril 1924).
- Bezançon (F.).* — Notions nouvelles sur le parasite de la tuberculose (La Médecine, juin 1926).
- Borrel, Broquet et Morenas.* — Tuberculose de première infection dans la race noire (Revue de la tuberculose, 1920).
- Calmette (A.).* — Le virus tuberculeux, granulémie prébacillaire et bacillose (Presse Médicale, 19 mars 1930).
- Dufourt (A.).* — L'ultra-virus tuberculeux (L'Hôpital, juillet 1928).
- Jousset (A.).* — Ce qu'il faut penser des « nouvelles » conceptions de la tuberculose (Presse Médicale, mai 1930).
- Letulle (M.).* — La tuberculose fermée (Bulletin Médical du Nord, 1927).
- Mantoux.* — La tuberculose pauci-bacillaires (Annales de Médecine, 1918).
- Paisseau et Lambling.* — Tuberculose de première infection chez l'adulte (Soc. Méd. des Hôpitaux, oct. 1924).
- Paisseau et Boegner (Mlle).* — Tuberculose aiguë et expectoration non bacillifère (Soc. Méd. des Hôpitaux, avril 1927).
- Paisseau, Valtis et Saenz.* — Importance de l'étude des éléments filtrables dans la pathogénie et le diagnostic de la tuberculose (Presse Médicale, 9 févr. 1929).
- Paisseau (M. M.) et Oumansky.* — Données actuelles sur le diagnostic bactériologique de la tuberculose (Avenir Médical, janv. 1931).

- Rist et Ameuille.* — Tuberculose fermée et tuberculose ouverte (Revue de la tuberculose, 1923).
- Satterlee (Mlle).* — Valeur comparée des différentes méthodes de recherche du B. K. (Revue de la tuberculose, 1923).
- Sergent (E.).* — Les horizons nouveaux de la phtisiologie (Presse Médicale, 18 juill. 1928).
- Sergent (E.), Durand, Kourilsky et Benda.* — Le virus filtrant en clinique, la phase antibacillaire (Presse Médicale, 2 juil. 1930).
- Sergent et Kourilsky.* — Asthme, périlobulite et ultra-virus tuberculeux (Presse Médicale, 5 févr. 1930).
- Strans (I.).* — La tuberculose et son bacille (Ruff. Paris, 1895).
- Valtis.* — Notions nouvelles sur les éléments filtrables du bacille tuberculeux (Presse Médicale, janv. 1928).
- Valtis, Paiseau et Oumansky.* — Comment interpréter les résultats de l'inoculation au cobaye de produits humains non filtrés (Annales de Médecine, juin 1930).
- Oumansky (V.).* — Adénites bacillifères curables, unique manifestation de la tuberculose expérimentale du cobaye (Thèse Paris, 1930).

